

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

На правах рукопису

Колішецька Марта Андріївна

УДК: 616.24-002-008.6-056.3-057-092:612.017]-08-092.9

Роль порушень імунної системи та неспецифічної резистентності організму
в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та
їх фармакологічна корекція

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

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

Львів-2010

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5
Вступ	7
Розділ 1. Екзогенний алергічний альвеоліт (огляд літератури)	12
1.1. Сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту	12
1.2. Діагностика та лікування екзогенного алергічного альвеоліту	27
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	37
2.1. Модель експериментального алергічного альвеоліту.....	37
2.2. Методи досліджень	38
2.2.1. Визначення вмісту Т-лімфоцитів у крові.....	39
2.2.2. Визначення теофілінчутливих і теофілін- резистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові	40
2.2.3. Визначення вмісту В-лімфоцитів у крові.....	40
2.2.4. Визначення вмісту імуноглобулінів А, М, G в крові.....	41
2.2.5. Визначення комплементарної активності сироватки крові.....	42
2.2.6. Кількісне визначення імунних комплексів у крові.....	42
2.2.7. Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів у крові	43
2.2.8. Визначення НСТ-тесту в крові.....	44
2.2.9. Визначення показника пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові	45
2.2.10. Характеристика ключових механізмів біологічної дії досліджуваного лікарського засобу.....	46
2.2.11. Статистичне опрацювання отриманих результатів	47

Розділ 3.Порушення функціонального стану клітинного імунітету в динаміці експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція корвітином.....	48
3.1. Вміст Т-лімфоцитів та теофілінчутливих і теофілін резистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові в динаміці експериментального алергічного альвеоліту	49
3.2. Вплив корвітину на вміст Т-лімфоцитів на теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові за умов формування алергічного альвеоліту	54
Розділ 4. Порушення функціонального стану гуморального імунітету в морських свинок у динаміці експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція корвітином	59
4.1. Вміст імуноглобулінів А, М, G та В-лімфоцитів у крові морських свинок у динаміці алергічного альвеоліту	59
4.2. Вплив корвітину на рівень імуноглобулінів А, М, G та В-лімфоцитів у крові в динаміці формування алергічного альвеоліту.....	65
Розділ 5. Зміни рівня циркулюючих імунних комплексів та комплементарної активності сироватки крові в динаміці перебігу алергічного альвеоліту та їх корекція корвітином	71
5.1. Дослідження циркулюючих імунних комплексів і комплементарної активності сироватки крові в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	71
5.2. Вплив корвітину на рівень циркулюючих імунних комплексів та комплементарну активність сироватки крові за умов формування експериментального алергічного альвеоліту.....	76
Розділ 6. Зміни показників неспецифічної резистентності організму в крові морських свинок у динаміці формування алергічного альвеоліту та їх корекція корвітином.....	82

6.1. Визначення фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, НСТ-тесту (без і після стимуляції) в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	82
6.2. Вплив корвітину на рівень фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, НСТ-тесту в периферичній крові тварин за умов розвитку алергічного альвеоліту	87
Розділ 7. Зрушення показників пошкодження нейтрофілів та лімфоцитів у периферичній крові морських свинок у динаміці експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція корвітином.....	92
7.1. Характеристика показників пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові морських свинок на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку алергічного альвеоліту.....	92
7.2. Вплив корвітину на показники пошкодження нейтрофілів та лімфоцитів у периферичній крові за умов розвитку алергічного альвеоліту	94
Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	98
Висновки.....	111
Список використаних джерел	113
Додатки	151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АА – алергічний альвеоліт
- АГ – антиген
- АР – алергічна реакція
- АТ – антитіло
- АОА – антиоксидантна активність
- АОС – антиоксидантна система
- БАР – біологічно активні речовини
- БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж
- БЦЖ – бацила Пальмета-Герена
- ГІКП – гострий імунокомплексний процес
- ДК – дієнові кон'югати
- ЕАА – екзогенний алергічний альвеоліт
- ЕМХ – експериментальна модель хвороби
- ІК – імунні комплекси
- Ig – імуноглобуліни
- ІКП – імунокомплексна патологія
- КАСК – комплементарна активність сироватки в крові
- КТ – комп'ютерна томографія
- ЛП – “легені пташника”
- МДА – малоновий діальдегід
- НСТ – тест нітросинього тетразолію
- ПЕГ – поліетиленгліколь
- ППН – показник пошкодження нейтрофілів
- ПЯЛ – поліморфно-ядерні лейкоцити
- ППЛ – показник пошкодження лімфоцитів
- ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
- ПОС – прооксидантна система
- СХ – сироваткова хвороба

СОД – супероксиддисмутаза

СД – специфічна десенсибілізація

Т-ч-Е-РОЛ – теофілінчутливі субпопуляції Т-лімфоцитів

Т-р-Е-РОЛ – теофілінрезистентні субпопуляції Т-лімфоцитів

ФІ – фагоцитарний індекс

ФЧ – фагоцитарне число

ФАЛ – фагоцитарна активність лейкоцитів

ФХ – фактор Хагемана

ХГК – хронічна гіперімунокомплексемія

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ВСТУП

Серед великої групи алергічних захворювань бронхолегеневої системи особливе місце посідає екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА).

На сьогодні вважається, що екзогенний алергічний альвеоліт – це імунологічно індуковане запалення легеневої паренхіми, при якому в патологічний процес втягуються стінки альвеол і термінальних бронхіол, що виникає унаслідок повторних інгаляцій органічного пилу.

Основними причинами розвитку даної патології як у дорослих, так і у дітей, можуть бути алергени птахів, хом'яків, котів, собак, кроликів, дафнії, бібліотечний та домашній пил, плісень та дріжджоподібні гриби, лікарські засоби тощо [157, 232].

Зараз уже відомі етіологічні фактори захворювання, проте патогенез його формування до кінця не з'ясований. Саме тому вивчення патогенетичних механізмів формування алергічного альвеоліту є предметом всебічного дослідження як вчених експериментаторів, так і клініцистів. Сучасна концепція патогенезу цього захворювання допускає участь не тільки гуморальних, але й клітинних механізмів імунної відповіді. Повністю невивченим нині залишається питання, що стосується ролі та особливостей порушення функціонального стану клітинного і гуморального імунітету і неспецифічної резистентності організму в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту, зокрема, в динаміці його формування. У плані корекції порушень імунного гомеостазу за умов розвитку імунокомплексних захворювань перспективним є застосування біофлавоноїдів. Особливе зацікавлення науковців викликає природний флавоноїд-кверцетин, а саме – його водорозчинна форма – корвітин, який виявляє імуномодулюючі, антиоксидантні, протизапальні, протинабрякові та антигістамінні властивості [58,150,183].

Актуальність теми. У доступній нам літературі відсутні дослідження, які стосуються вивчення впливу корвітину на показники клітинного і

гуморального імунітету та неспецифічної резистентності організму морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту. Це визначає актуальність проведених нами експериментальних досліджень та вказує на доцільність пошуку нових способів корекції, викликаних патологічних змін.

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 № 66 від 22 травня 2008 року).

Мета дослідження: з'ясувати особливості змін функціонального стану гуморального та клітинного імунітету і неспецифічної резистентності організму та їх роль у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та встановити вплив на них корвітину.

Завдання дослідження:

1. Вивчити зміни показників клітинного імунітету в крові у динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту.
2. Дослідити вміст імуноглобулінів та В-лімфоцитів у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту.
3. З'ясувати рівень циркулюючих імунних комплексів та комплементарної активності сироватки крові в процесі формування цієї імунокомплексної патології.
4. Визначити порушення показників неспецифічної резистентності організму в крові тварин у різні періоди розвитку цієї експериментальної моделі хвороби.

5. Встановити коригуючий вплив корвітину на порушені показники гуморального і клітинного імунітету та неспецифічної резистентності організму морських свинок за умов формування алергічного альвеоліту.

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

Предмет дослідження: показники імунологічної реактивності та неспецифічної резистентності організму інтактних тварин і морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом до та після корекції корвітином.

Методи дослідження:

- імунологічні: визначення вмісту В і Т-лімфоцитів, теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів різних розмірів, комплементарної активності сироватки крові, імуноглобулінів А, М, G; визначення фагоцитарної активності лейкоцитів у крові;
- математичні: опрацювання цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на сучасному методичному рівні вивчено порушення функціонального стану клітинного та гуморального імунітету, неспецифічної резистентності організму в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та доведена їх участь в механізмах його формування. Вперше встановлено, що на 34-у, 44-у і 54-у доби розвитку алергічного альвеоліту поступово знижується рівень Т-лімфоцитів та теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові, комплементарної активності сироватки крові та підвищується вміст імуноглобулінів А, М, G, В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів з найсуттєвішим вираженням їх змін на 64-у добу експерименту. Вперше показано, що за умови формування алергічного альвеоліту (на 34-у, 44-у і 54-у доби) спостерігається активізація

фагоцитарної активності лейкоцитів та навпаки зниження її на 64-у добу цієї імунокомплексної патології. Вперше доведена коригуюча дія корвітину на порушені показники гуморального і клітинного імунітету, неспецифічної резистентності організму, які виникли за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень розширюють існуючі уявлення про патогенез експериментального алергічного альвеоліту, а також роль у цих механізмах гуморального та клітинного імунітету, фагоцитарної активності лейкоцитів і вплив на ці процеси корвітину. Виражена імунокоригуюча дія корвітину вказує на доцільність та перспективність його подальшого вивчення в клініці внутрішніх хвороб з метою корекцій цих порушень при алергічному альвеоліті.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського”, 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 відповідно до поставленої мети і завдань дослідження було проведено самостійно пошук, огляд літератури за темою дисертації, обґрунтовано програму досліджень, відтворено модель алергічного альвеоліту у тварин, вивчено методику дослідження. Самостійно виконала усю експериментальну роботу. Особисто проведено статистичне опрацювання одержаних результатів, написано і оформлено дисертацію і автореферат. Висновки сформульовано разом з науковим керівником. Дисертаційна робота є особистою науковою працею

здобувача. В опублікованих зі співавторами наукових працях здобувачу належить основна ідея, практичний матеріал та їх узагальнення. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено фактичні дані, які одержані дисертантом.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи були оприлюднені на засіданні Львівського наукового товариства патолофізіологів (Львів, 2007), на I-й науково-практичній конференції “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2008), на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні наукові досягнення-2008” (Миколаїв, 2008), на XII конгресі Світової Федерації українських лікарських товариств (Івано-Франківськ, 2008), на III Міжнародній науково-практичній конференції “Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я” (Луганськ, 2009).

Публікації. За матеріалами дисертації надруковано 8 наукових праць, з них 4 статті у провідних фахових виданнях ВАК України та 4 тези доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях та конгресах.

РОЗДІЛ 1

ЕКЗОГЕННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ АЛЬВЕОЛІТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту

У світі алергічні захворювання є досить розповсюдженими і охоплюють близько 15-20% населення земної кулі та мають тенденцію до постійного росту [42, 98, 116, 117, 120]. Особливе місце серед значної кількості захворювань органів дихання алергічного генезу займає екзогенний алергічний альвеоліт. Нині екзогенний алергічний альвеоліт розглядають як імунно-алергічне захворювання, що характеризується дифузним ураженням альвеол і термінальних бронхіол та виникає внаслідок повторних інгаляцій органічного порошку [5, 9, 10]. Ця патологія складає близько 2,3% від числа захворювань бронхів та легень. Зараз описано понад тридцять видів і двадцять професій, серед яких розвивається екзогенний алергічний альвеоліт [122, 126, 127, 136, 154, 206, 234].

Основними факторами, що призводять до розвитку ЕАА, є різні види плісняви, пір'я, сироватка та екскременти птахів, шерсть тварин, тирса і кора дерев, домашній пил, повітря приміщень, де працюють кондиціонери та зволожувачі. В ролі алергенів при цьому виступають плісеневі гриби, білки і полісахариди тваринного та рослинного походження [28, 151, 157, 191, 263, 267, 318, 325, 326].

Донедавна вважалося, що ця патологія зустрічається в дорослих і пов'язана переважно з їхньою професійною діяльністю. Залежно від причинного агента розвиваються хвороби, що в МКХ-10 визначені як легені фермера (J.67.0), легені пташників (J.67.0), легені робітників, що обробляють шампінйони (J.67.0), легені людини, що працюють з кондиціонерами та зволожувачами (J.67.7) та ін. Під час вивчення маркерів схильності до

розвитку ЕАА установлений зв'язок з антигенами головного комплексу гістосумісності, зокрема з підвищеною частотою антигену HLA-B8 [60, 241, 251, 262, 265, 328, 331].

В.Н.Нестеренко наводить дані про 240 пацієнтів різного віку, навіть першого року життя, які лікувалися з приводу ЕАА. Основними причинами розвитку даної патології і дітей були алергени птахів (хвилястих папуг, канарів, голубів), тварин (хом'ячків, щурів, котів, собак, кроликів), дафнії, бібліотечний та домашній пил, плісневі та дріжджоподібні гриби. Мабуть, доцільно вважати, що ЕАА належить до рідкісної патології в дітей не тому, що зустрічається рідко, а тому, що має місце недостатня обізнаність лікарів-педіатрів, сімейних лікарів, пульмонологів, алергологів щодо причин, механізму розвитку, клініки й лікування даного захворювання [277, 292, 332].

У патогенезі багатьох алергічних захворювань може приймати участь третій – імунокомплексний тип алергічної реакції. До таких захворювань відносять алергічний альвеоліт, алергічний риніт, ринокон'юнктивіт, алергічний васкуліт, та інші [65, 67, 68, 69, 87, 230, 295, 306]. Основні механізми реалізації третього типу алергічної реакції полягають в тому, що відбувається фіксація імуних комплексів в тканинах шокового органа (легень), активізація ними системи комплементу за класичним типом і пошкодження клітин. Цьому сприяють імуні комплекси проміжних розмірів, до складу яких входять імуноглобуліни, що активують комплемент. До найбільшої комплемент-активізуючої здатності відносяться імуноглобуліни М, G₃, G₁, G₂ [3, 5, 18, 19, 54, 55, 56, 76, 87, 203, 205, 237, 238].

У результаті активації системи комплементу відбувається залучення її компонентів з утворенням біологічно активних субкомпонентів, які проявляють анафілатоксичну і хемотоксичну активність. Це викликає підвищення проникності капілярів, подальшу трансудацію білків, у тому числі імуних комплексів з циркуляції і потрапляння нейтрофілів в шоковий орган. Взаємодія імуних комплексів з нейтрофілами викликає дегрануляцію

останніх із звільненням літичних ферментів і активних форм кисню, які мають виражені деструктивні властивості, пошкоджують тканини шокового органа [61, 123, 246, 247, 248, 254].

Відомо з літератури, що екзогенний алергічний альвеоліт здебільшого перебігає за імунокомплексним механізмом пошкодження тканин (III тип алергічної реакції), який є провідним. Цей тип алергічної реакції має імунологічну, патохімічну і патофізіологічну стадії. Імунологічна стадія – це період часу від першого контакту алергену з організмом до взаємодії цього алергену, звичайно при повторному надходженні його в організм, з ефекторами імунної системи (антитілами). Сутність імунологічної стадії полягає в сенсibiliзації організму [54, 55, 266, 271, 274, 276, 281].

Властиво, що в цій стадії як антиген, так і антитіла (Ig G, Ig M) знаходяться у вільному стані (не є компонентами клітин і не фіксовані на поверхні клітин). Їх взаємодія відбувається в крові і міжклітинній рідині. При контакті з антигеном Ig G і Ig M мають здатність утворювати преципітати. Останні називають імунними комплексами, а хвороби, в патогенезі яких вони відіграють значну роль, імунокомплексними. Високий рівень преципітуючих Ig G та Ig M виявляється на 5-7 добу після появи антигену в організмі [56, 106].

Розрізняють такі види імунних комплексів:

а) великі комплекси – утворюються в надлишку антитіл і не мають патогенної дії через те, що швидко видаляються з кровотоку макрофагами;

б) преципітовані, нерозчинні комплекси – утворюються в еквівалентних співвідношеннях антигену і антитіл. Вони також швидко видаляються з кровотоку і тому не викликають пошкодження. 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, циркулюють в організмі тривалий час і мають слабку пошкоджувальну дію;

г) розчинні комплекси проміжної речовини – утворюються при невеликому надлишку антигену. Їх середня молекулярна маса складає 900 тис.-1 млн.дальтон. Саме ці комплекси є причиною розвитку алергічних реакцій III типу [54, 55, 56].

Утворення імунних комплексів (ІК) є фізіологічним процесом, що спрямований на підтримку гомеостазу організму. У здоровому організмі постійно утворюються ЦК. Вони є одним з проявів нормальної імунологічної реакції. Стимуляторами утворення ІК є усі як екзогенні, так і ендогенні антигени, які взаємодіють із специфічними рецепторами мембранних клітин [71, 301, 302]. Встановлено, що при еквімолярних співвідношеннях в плазмі антигену і антитіла, ЦК преципітуються та елімінуються з кровоплину фагоцитами. Важливе значення для організму мають розміри, концентрація і час присутності ЦК у кров'яному руслі. За умови більшої переваги концентрації антигену над концентрацією антитіл утворюються малі ЦК. Вони погано елімінуються з організму, тривало персистують в циркуляції і їх 90% кліренс відбувається 4 доби. Утворення ІК середніх розмірів характеризується надлишком антитіл і наближення його до рівня рівноваги з концентрацією антигенів. Вони мають патогенну дію завдяки високій комплементзв'язуючій здатності та поганому фагоцитуванню і незадовільному виведенні з організму. Ініціює утворення великих ЦК оптимальне співвідношення концентрації антигену та антитіла. Великі ЦК впродовж години на 90% фагоцитуються і мають обмежену патогенність [33, 149, 150, 183, 233].

Велике значення для розвитку імунокомплексної патології має тривалість персистенції антигену в організмі. Відомо, що недовготривала його циркуляція, навіть за умови утворення ЦК, не призведе до пошкодження тканин. Всупереч цьому тривала персистенція антигену в організмі спричиняє утворення патогенних ЦК і викликає ураження тканин-мішеней. У розвитку імунного запалення має активація імунними комплексами системи комплементу [76, 78, 333, 334].

Наприклад, в нейтрофілах після приєднання до них рецепторів ЦК, відбувається важлива перебудова апарату клітини, активується фагоцитоз. Властиво такий механізм активації нейтрофілів стимулює виділення основних білків, які підвищують проникність капілярів і викликають дегрануляцію лангоцитів та звільнення гістаміну. Активація нейтрофілів таким шляхом супроводжується вивільненням лізосомальних ферментів, супероксиду, атомарного кисню і пероксидаз. Це є особливо патогенним через те, що призводить до ушкодження клітинних і тканинних структур [21, 24, 29, 30, 33, 36, 40, 60, 76, 78, 170].

Відомо, що порушення співвідношення між антитілом і антигеном ініціює надлишкове утворення ЦК. Останнє призводить до перевантаження фагоцитарної системи та порушення її функції. Фіксація ЦК в мікроциркуляторному руслі спричиняє активацію системи комплементу і є поштовхом до вивільнення протизапальних компонентів та стимуляції продуктів ПОЛ [54, 55, 119, 121, 130, 196, 198].

Утворення ЦК є фізіологічним механізмом захисту від дії антигенів. Проте спадковий або набутий дефект фагоцитарної або комплементарної системи може зумовити розвиток будь-якої імунокомплексної патології. Патогенний ефект, зумовлений ІК, стає більш інтенсивнішим за умови, що в його утворенні бере участь C_3 – компонент і система комплементу запускається класичним шляхом [33, 71, 113, 114, 115, 299].

У 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, викликають притік лейкоцитів, активізацію і позаклітинне вивільнення ферментів і спричиняє порушення мікроциркуляції і до вторинного ураження тканин, в яких є фіксований імунний комплекс, аж до некрозу [44, 155, 171, 192, 311, 320].

Циркуючі імунні комплекси стають патогенними і залежать від таких чинників:

- а) тривалість циркуляції імунних комплексів в організмі;
- б) структурні і функціональні властивості комплексів антиген + антитіло, зокрема розміри комплексів і їх структура;
- в) місце утворення комплексів [71, 148, 149, 150, 151].

Для розвитку імунокомплексних пошкоджень сприятливими факторами є:

- а) зрушення комплементарної системи;
- б) функціональні дефекти системи мононуклеарних фагоцитів;
- в) умови, при яких швидкість утворення імунних комплексів значно перевищує швидкість їх елімінації.

Якщо утворення імунних комплексів відбувається в крові або лімфі, а згодом у різних тканинах і органах, розвивається системна (генералізована) форма алергії (наприклад, сироваткова хвороба) [2, 163, 181, 182, 184].

Утворення імунних комплексів поза судинами і фіксування їх у певних тканинах розвиваються місцеві форми алергії (наприклад, мембранозний гломерулонефрит, васкуліти, періартеріїти, альвеоліти, феномен Артюса) [178].

Фіксуються імунні комплекси здебільшого 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 [43, 44, 45, 91, 109].

Імунні комплекси (ІК) – це високомолекулярні білкові конгломерати, які утворюються при специфічній взаємодії АГ з АТ. Вони здатні активувати систему комплементу класичним шляхом. Їх виявляють в організмі людини як в нормі (у малих кількостях і швидко катаболізуються печінкою, меншою мірою – нирками, легенями, селезінкою), так і в разі наявності патології, коли вони включаються у роботу ефektorних ланок імунної відповіді. Їх дія значною мірою залежить від співвідношення АГ і АТ в комплексах. У разі переважання 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 [232, 290, 293, 296, 311]. За умови домінування в ІК антигенів (недостатній синтез АТ; ІК малих розмірів) утворюються розчинні сполуки, які здатні тривало циркулювати у крові аж до відкладання в судинах нирок, шкіри тощо. В результаті цього звільнення анафілатоксинів, лейкотрієнів, протеолітичних ферментів, полікатіонних білків, активація кінінової системи може зумовити пошкодження власних тканин (імунокомплексне запалення). Даний механізм домінує у розвитку альвеолітів, сироваткової хвороби, гломерулонефритів, артеріїтів [70, 71, 72, 73, 74, 75, 225, 226, 227].

Порушення нормальної елімінації ІК може бути результатом не тільки співвідношення АГ-АТ, але і значної кількості АГ. Контакт організму з надлишком АГ відбувається:

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

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

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

Аналогічні наслідки можуть викликати й інші фактори:

1) дефіцит компонентів, в першу чергу C_3 комплементу (системний червоний вовчак);

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

3) захворювання печінки, внаслідок чого зменшується катаболізм ІК [2, 71].

У зв'язку з фіксацією у тканинах імунних комплексів, а також активацією реакцій з їх видалення, у тканинах і крові з'являються медіатори алергії.

Активуються біохімічні системи плазми крові: система комплементу, ПОЛ і АОС, калікреїн-кінінова система, система згортання крові. Активація двох останніх пов'язана з пошкодженням імунними комплексами судинної стінки, що призводить до активації фактора Хагемана [11, 12, 31, 34, 35, 39].

Стимуляція гранулоцитів і мононуклеарних клітин супроводжується виділенням ними ряду інших БАР (лейкотрієнів, простагландинів, хемоатрактантів, вазоактивних агентів, прокоагулянтів та ін.), лізосомальних ферментів, основних катіонних білків, вільних радикалів і пероксидів, що потенціює та розширює масштаб і ступінь пошкодження клітин і неклітинних структур. Велику роль в алергічних реакціях III типу відіграють гістамін, серотонін. Джерелом є тканинні базофіли, тромбоцити і базофіли крові. Вони активуються C3a- і C5a-компонентами комплементу [71, 100, 141].

Сприяє відкладанню імунних комплексів підвищена проникність судинної стінки, яка виникає у разі включення реагінового (I типу) алергічного механізму. При цьому з базофілів виділяються вазоактивні аміни. З них найважливішу роль відіграють речовини, які виділяються з тромбоцитів під дією тромбоцитаактивуючого фактора. Вони зумовлюють підвищення судинної проникності і тим самим сприяють включенню імунокомплексного механізму пошкодження тканин (III тип алергічної реакції). До цих двох механізмів здебільшого приєднується (IV 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 (II тип алергічних реакцій) пошкодження тканин [66, 85, 157, 158, 163].

Виявлено також можливість активізації комплементу за альтернативним або навіть за класичним шляхом алергенами з деяких грибів, екстрактами з порошу запліснявілого сіна, тютюну та інших джерел алергенів [215, 216, 217].

Було виявлено в експерименті участь в патогенезі екзогенного АА реакції, яка викликана активованими альвеолярними макрофагами. Встановлено, що в сироватці крові 80% хворих з “легенями фермера” були знайдені преципітуючі антитіла до антигенів гниючого сіна. Патогенна роль антитіл у хворих з “легенями фермера” в даний час заперечується, у значної частини практично здорових фермерів, які мають контакт з гниючим сіном, також виявлено преципітуючі антитіла [95, 96, 97, 210, 211].

Важливу роль в патогенезі екзогенного АА поряд з імунопатологією, викликану утворенням імунних комплексів, відіграють клітинно-опосередковані реакції. На сьогодні немає повного уявлення про ступінь та характер участі кожного з імунопатологічних механізмів у розвитку хвороби. Не на достатньому рівні вивчені питання місцевої імунопатології, що також має суттєве значення в патогенезі екзогенного АА, через те, що проникнення етіологічного агента відбувається через респіраторний тракт, і реакція легень в багатьох випадках буде визначати початок та подальший розвиток хвороби. Не в'ясненими залишаються різні аспекти взаємозв'язку та взаємодії локальних та системних процесів при цьому захворюванні. Не вивчено питання імунопатогенезу із врахуванням особливостей стану імунної системи [92, 93, 94, 239, 243, 249].

Відомо, що у розвитку хронічного екзогенного АА, який зумовлений клітинно-опосередкованими механізмами, найбільшу роль відіграють місцеві процеси, а не системні реакції [41, 269, 305]. Місцеві зміни в прикореневих лімфовузлах легень не співпадають з такими в периферичній крові. Важливе значення в патогенезі цього захворювання має вивчення локального легеневого імунітету. Дослідження бронхолегеневого лаважу при екзогенному АА доводить участь легень в імунітеті [131]. Ряд авторів

вважають, що суттєву роль в розумінні патогенезу екзогенного АА відіграє наявність бактеріальної флори в харкотинні хворих на екзогенний АА [131, 212, 213, 214].

Неоднозначні та небагаточисельні дані стосовно генетичних механізмів екзогенного АА. У хворих з “легенями фермера” виявлено підвищення антигенів HLA B8. Фактором розвитку АА може бути схильність фенотипу HLA, зокрема наявність АГ В8, а також часті передуючі захворювання легень іншого генезу [139, 157, 252, 315].

При екзогенному АА існують міркування про те, що може розвиватися недостатність Т-лімфоцитів, а також порушуватись склад тканинних ферментів у легеневій тканині [217].

Доведено, що у формуванні екзогенного АА приймають участь неспецифічні і специфічні механізми пошкодження та захисту організму.

Виявлено [157, 161], 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 той 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 [157, 158, 159, 160].

Встановлено, що 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), відбувалось зниження в сироватці крові імуноглобулінів А, натомість рівень Ig G і Ig M не відрізнявся від здорових осіб. Лисицин Ю.В. [92, 94] показав, що в 50% пташників зі стажем роботи на птахофабриці 5-9 років підвищується рівень циркулюючих імунних комплексів, зростає вміст імуноглобулінів А, G, знижується лізоцимна активність та кількість Т-клітин у сироватці крові. У хворих на хронічну форму екзогенного АА

спостерігається значне збільшення глобулінових фракцій, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ [92, 93, 94, 242, 310].

Важливе значення для вивчення генетичних механізмів при екзогенному АА мають дослідження у хворих циркулюючих імунних комплексів через те, що вони переважно в організмі виконують захисну функцію, але разом з тим за певних обставин ЦК можуть відігравати роль пошкоджуючих факторів. Результати 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. Встановлено [157, 158, 161], що у хворих на гостру і хронічну форму екзогенного АА показник теофілінчутливих та теофілінрезистентних 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 [157].

Суттєвою ланкою для розуміння патогенезу АА є вивчення комплементарної активності сироватки крові у хворих зі стажем роботи на птахофабриці 1-5 років показало [157] зниження її, що свідчить про пригнічення захисних властивостей крові і організму в цілому. Зі збільшенням стажу роботи 6-10 років і 11-15 років КАСК у хворих зазнала зворотних змін. Цей тест 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 показник не відрізнявся від показників групи здорових осіб.

Показано, що у хворих на хронічну форму екзогенного алергічного альвеоліту, в залежності від стажу їх роботи на птахофабриці, змінюються

окремі показники електролітного обміну: 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. Суттєвих достовірних змін не зазнавали інші електроліти – натрій, кальцій, хлор. Ці показники знаходилися на рівні групи тестів контрольних величин [157].

Ці результати дозволяють стверджувати про те, що калій та фосфор приймають участь в механізмах пошкодження при екзогенному АА.

Виявлено, що у хворих зі стажем роботи від 1 до 20 років на птахофабриці зростають рівень НСТ-тесту, 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 [157].

Доведено в роботі наявність ознак біохімічного синдрому цитолізу гепатоцитів, які є наслідком імунологічних механізмів пошкодження печінки, що проявляється високою активністю амінотрансфераз у сироватці крові, гіпербілірубінемією, гіперхолестеринемією, диспротеїнемією [156, 157].

Встановлено, що функціональний стан поліморфноядерних лейкоцитів у хворих при екзогенному АА є однією з основних ланок неспецифічних механізмів захисту. Показано, 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, порушенням функціонального стану печінки, розладами Т і В-систем імунітету, зсувами специфічної і неспецифічної реактивності організму. В патогенезі [51, 52, 77, 84, 145, 146, 164, 165, 166] показали участь процесів прооксидантних і антиоксидантних систем у крові, у легеневій та печінковій тканинах у морських свинок, котрі вивчалися на 30, 40 і 60-у доби до і після корекції антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом.

В експерименті встановлено, що поступово зростають продукти ПОЛ в ранні та пізні періоди розвитку АА та підвищення активності ферментів АОС в крові, особливо на 30-у добу експериментального алергічного альвеоліту та їх суттєве зниження у пізній період формування даного легеневого захворювання [167, 168, 169, 228, 229].

Суттєві результати одержано після застосування антиоксиданта альфа-токоферолу ацетата морським свинкам з експериментальним АА перорально в дозі 100 мг/кг маси тварини, впродовж 10 діб. Виявлено, що у тварин, які не піддавались впливу альфа-токоферолу ацетату (АТФА), 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, а активність СОД і каталази знижувалась порівняно з показниками інтактних тварин, що свідчить про активізацію процесів перекисного окислення ліпідів та пригнічення ферментативної активності АОС [225, 226, 227].

Одержані результати дають підставу стверджувати, що у морських свинок при алергічному альвеоліті розвиваються порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи [164].

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.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у морських свинок з експериментальним АА після проведеної терапії антиоксидантом альфа-токоферолу ацетатом зниження вмісту в крові ДК і МДА, водночас активність ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази навпаки зростала 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 [165].

Дослідження продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС в легенях тварин з експериментальним АА показало, що періоди його розвитку захворювання впливають на процеси пероксидації ліпідів та 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 [166, 167, 225, 226].

Після проведеної терапії шляхом використання антиоксиданту АТФА перорально впродовж 10 діб у дозі 100 мг/кг маси тіла встановлено зниження вмісту ДК і МДА та підвищення активності СОД і каталази в легеневої тканині 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 легеневої тканині за умови розвитку АА [168, 229].

Вивчав функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи в печінковій тканині морських свинок [255] 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 [197] тим більше, що раніше [157, 161] 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 з використання АТФА, який вводився морським свинкам, вдалося знизити вміст ДК і МДА та підвищити

активність СОД 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 [167, 169, 256, 328].

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 – у стінки судин з розвитком васкулітів. Активізація проагрегантів 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 [74, 75, 163].

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) [70, 71, 72, 73, 148, 149, 181, 182].

Таким чином, як видно з короткого огляду літератури, що патофізіологічні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту є до кінця не вивченими.

Проте сучасна концепція патогенезу ЕАА допускає участь не тільки гуморальних, але й клітинних механізмів імунної відповіді. Вважають, що найважливіша роль у розвитку ЕАА належить алергічним реакціям III типу, які відбуваються в легеневому інтерстиції. Доведено, що при антигенному навантаженні в організмі виникають преципітуючі антитіла, переважно класу IgG, які разом з алергенами утворюють великомолекулярні імунні комплекси, що відкладаються під ендотелієм альвеолярних капілярів. При цьому активується система комплементу. Каскад ушкодження реакцій фрагментів комплементу призводить до вивільнення таких біологічно активних речовин, як гістамін, серотонін, а також ряду прозапальних медіаторів – простагландинів, лейкотрієнів [273, 284].

У процесі імунологічної реакції важливу роль відіграють активовані альвеолярні макрофаги. Вони вивільняють хемотаксичний фактор, активують нейтрофіли, які виділяють лізосомальні ферменти, що сприяє ушкодженню легеневої тканини і може призвести до її фіброзу. Стимульовані макрофаги викидають значну кількість інтерлейкіну-1 та інтерферону-2, активують каскад лімфоцитозалежних реакцій і формування пулу цитотоксичних Т-клітин [259, 261, 264, 321].

Отже, принциповою відмінністю запалення при ЕАА слід вважати його переважно лімфоцитарно-макрофагальний і ранній нейтрофільний характер, тоді як при бронхіальній астмі основними клітинами у вогнищі запалення є еозинофіли.

1.2. Діагностика та лікування екзогенного алергічного альвеоліту

Важливе значення для правильної і своєчасної діагностики екзогенного алергічного альвеоліту мають використання основних (скарги, анамнез,

огляд, пальпація, перкусія, аускультация) та додаткових (лабораторних та інструментальних) методів обстеження хворих [1]. З цього приводу Озерова Л.В., Филиппов В.П., Гедымин Л.Е. [129] в залежності від цінності та необхідності застосування методів обстеження пацієнтів на алергічний альвеоліт рекомендують розподілити на такі групи:

1-а група – методи діагностики захворювання: анамнез, рентгенологічна картина, визначення функції зовнішнього дихання, бактеріологічний аналіз харкотиння на мікобактерії туберкульозу. Вони повинні бути доступні для усіх лікарів загальної поліклінічної мережі.

2-а група – методи диференціальної діагностики: морфологічні дослідження бронхіальних біоптатів, цитограма БАЗ, імунологічного виявлення специфічного антигену [129].

3-я група – методи, які дозволяють визначити активність процесу, ефективність лікувальних заходів і групу диспансерного спостереження: динаміка функції зовнішнього дихання і рентгеноморфологічні зміни, радіонуклідні дослідження, визначення гліколізованого муцин-антигену, характеристика вільнорадикального статусу організму хворого.

Методи другої і третьої групи повинні використовуватися в спеціалізованих клінічних відділеннях.

Виражені клінічні ознаки захворювання, як і правильно зібраний анамнез, можуть служити важливими діагностичними критеріями. Здебільшого ЕАА перебігає у вигляді гострої, підгострої або хронічної форми захворювання [101, 105, 122, 128, 199].

Гостра форма цієї патології в основному виникає через 5-8 годин після контакту з алергеном і швидко зникає після припинення його дії [60, 62, 76, 179].

Хворі пред'являють скарги на задишку, кашель, лихоманку, остуду. У гострій стадії екзогенного АА під час аускультативної виявляється крепітація по всій поверхні легень, жорстке дихання. Можуть додатково з'являтися свистячі хрипи у разі залучення в процес дрібних бронхів [5, 19, 20, 27, 33].

Виявляються рестриктивні, рідше обструктивного характеру порушення функцій легень з вираженими ознаками зниження дифузії газів при екзогенному алергічному альвеоліті [193, 194, 195, 204]. Проявом цього є гіпоксемія та альвеолярна гіповентиляція. Як правило, ознаки обструктивних порушень незначні, і вони зростають у разі залучення в процес дрібних бронхів та бронхіол [124, 125, 258, 272, 275, 294].

Окремими авторами доведено, що провідним функціональним проявом екзогенного АА є обструктивний синдром, який свідчить про порушення бронхіальної прохідності [286, 287].

Нефедова В.Б., Шергина Е.А. [125] спостерігали у 59 хворих на екзогенний АА різні варіанти клінічного перебігу: за типом бронхіту, пневмонії і розвитку фіброзу легень.

“Легені пташника”, зокрема, гострий перебіг виникає здебільшого після короткочасної, але зате достатньої інтенсивної експозиції антигену, навіть у разі невеликого стажу роботи пташників на птахофабриці. Це здебільшого відбувається під час генерального прибирання цехів, зміни підстилки, пересадки та підрахунку чисельності птиці. Робота такого роду супроводжується різким збільшенням заповиленості виробничих приміщень птахофабрик. Після цих робіт через кілька годин у 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 [92, 93, 94, 142, 143, 152, 153, 154, 210, 212].

Клінічними спостереженнями встановлено розвиток екзогенного АА у людей, які були зайняті вирощуванням та переробкою ендівія, рослин з роду цикорія. Після контакту з алергеном у хворих через 8-10 годин з'являлись задишка, сухий кашель, біль у м'язах, нездужання, лихоманка, які зникали через 48-72 год після припинення роботи [19, 20].

У пташників при повторному контакті з алергеном розвивається підгострий перебіг екзогенного алергічного альвеоліту і клінічні та

рентгенологічні зміни зникають значно повільніше, ніж при гострому процесі захворювання. Альвеоліт може перебігати під маскою гострого респіраторного захворювання (ГРЗ), тому неодноразове його повторення поступово призводить до прогресування захворювання, виникає підгостра форма. Це спостерігається 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. Встановлено, що у вихідні дні та під час відпустки клінічна картина менш виражена, у разі поновлення роботи на птахофабриці – збільшується. В анамнезі хворі здебільшого вказують на попередньо перенесені повторні ГРЗ, грип, бронхіт, пневмонії, задишки. Під час аускультатії вислуховується жорстке дихання, розсіяні сухі хрипи. В аналізі крові виявляється прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, з'являється С-реактивний білок у разі загострення підгострого екзогенного АА [92, 93, 152, 154, 157, 217].

Екзогенний АА хронічної форми виникає внаслідок тривалого (багаторічного) впливу антигену на організм людини [207, 208].

До хворих з хронічною формою відносять осіб, в яких захворювання тривало більше, ніж один рік. Клінічна картина характеризується стабільними ознаками дихальної та серцевої (переважно правошлуночкової) недостатності. Це супроводжується задишкою, кашлем з виділенням харкотиння, затрудненим диханням, відчуттям важкості в грудній клітці [135, 154, 158, 177, 312, 313, 319].

При аускультатії вислуховується дрібноміхурцеві хрипи з обох боків, жорстке дихання під час аускультатії легень [134, 140, 162].

У літературі описано розвиток екзогенного АА у голубоводів. В обстежених осіб без клінічних ознак в сироватці крові виявлено підвищення титрів імуноглобулінів G [215, 216, 217].

Діагностика гострого альвеоліту в класичному варіанті складається з анамнестичних даних (контакт з алергеном), клінічної картини та результатів рентгенологічного дослідження легенів. Суттєву роль для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту відіграє постановка внутрішньо-шкірних проб, здійснення провокаційних інгаляційних тестів та врахування результатів серологічного та імунологічного досліджень [3, 9, 10, 27, 32, 38].

Для визначення різних видів антитіл до підозрюваних алергенів у переважній більшості обстежених хворих проводять серологічні дослідження. Як правило, використовують методи подвійної дифузії за Оухтерлоні в агарі для виявлення преципітуючих антитіл і більш чутливі імуофлюоресцентні та радіоімунологічні реакції [76, 78, 152, 291].

Відомо, 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 преципітинові антитіла в діагностичних титрах. J.Milanowski [325] вважає, що для етіологічної діагностики екзогенного АА важливе значення має проведення мікробіологічного аналізу матеріалів навколишнього середовища (зразки промислового сиру та рослинного пороху).

Окремим хворим з метою уточнення діагнозу екзогенного АА 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 установках зволожувачів повітря, необхідно проводити таку пробу. У зв'язку з можливістю погіршення стану хворого під час проведення такої проби її слід здійснювати в окремих випадках і з великою обережністю.

Бронхоальвеолярний лаваж є показником місцевого імунітету. Виявлено, що в бронхоальвеолярному лаважі під час дії запліснявілого сіна спостерігалось підвищення числа макрофагів та нейтрофілів, а через 3 тижні різке зростання лімфоцитів [131, 257, 260, 268, 323, 324].

У хворих на екзогенний АА [261] виявили збільшення абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, особливо клітин з популяції супресорів, та зменшення В-лімфоцитів в рідині бронхоальвеолярного лаважу. Для цього захворювання характерний лімфоцитарний альвеоліт з перевагою Т-клітин, який визначається під час дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу. В активній фазі захворювання здебільшого зустрічаються клітини з супресорним та цитотоксичним фенотипом Т3+, Т8+, НПК1. Бронхоальвеолярний лаваж проводили 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. Екзогенний алергічний альвеоліт здебільшого характеризується розвитком нейтрофільного альвеоліту, який може бути діагностований шляхом повторного дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу. Встановлено розвиток лімфоцитозу і високі показники Т-лімфоцитів в рідині бронхоальвеолярного лаважу у хворих на екзогенний АА в період загострення. Описано підвищений рівень протеолітичних ферментів (катепсину, імунореактивної еластази) в бронхоальвеолярній рідині [131].

Борисенко Л.В. [10] виділив обов'язкові та додаткові діагностичні критерії екзогенного АА . До обов'язкових належать: наявність експозиції (виявлення антигену або його джерела), характерні респіраторні та загальні симптоми, наявність імунологічних показників – преципітини, високий рівень ЦІК (ЕА=РОЛ), зниження субпопуляцій – Т-лімфоцитів-хелперів. Додаткові критерії складаються з типових змін, які не можна пояснити іншими захворюваннями [32, 37, 235, 244, 245, 297].

Важливе значення для верифікації діагнозу важливе значення має рентгенологічне дослідження легень.

Ряд авторів [37, 288] згрупували зміни у рентгенологічні симптомокомплекси в залежності від рівня і характеру переважно структурних порушень при екзогенному АА, їх розповсюдженості та динаміки [88, 309]:

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

Хиккель Х.Г. [209] підкреслює, що комп'ютерна томографія (КТ) має важливе значення для діагностики екзогенного АА. 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.

Чутливість КТ для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту складає 71,1%, специфічність – 87,0%, точність 81,7% [188, 307, 308].

Важливим для діагностики екзогенного АА є сканування легень з гелієм-67. При екзогенному АА відмічаються підвищені показники фіксації гелію в легенях. У незрозумілих випадках діагностики цього захворювання окремі вчені рекомендують проводити відкриту біопсію легень [252, 315].

Отже, викладений вище матеріал дозволяє зробити висновок про те, що екзогенний алергічний альвеоліт – це захворювання, яке характеризується значним клінічним і рентгенологічним поліморфізмом. Він зумовлений етіологічними і морфологічними особливостями, характером перебігу та фазою розвитку захворювання [32, 37, 88].

Основним фактором лікування екзогенного алергічного альвеоліту є попередження подальшого контакту людей з антигеном [136, 139, 142, 143, 222].

За умови розвитку легкого перебігу захворювання ознаки хвороби зникають самостійно після припинення контакту з алергеном, тому медикаментозна терапія не є обов'язковою [86]. Терапія екзогенного алергічного альвеоліту, як уже згадувалось, починається з усунення алергенів, які оточували хворих і викликали захворювання, та припинення контакту пацієнта з цими алергенами [9, 19, 53]. 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 індивідуальне та залежить від клінічного ефекту, як хворий переносить дані препарати [60, 86, 111]. Позитивний ефект описано від призначення інталу. Окремі науковці рекомендують лікарські препарати та фізіотерапевтичний вплив, що скерований 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 ультрафіолетовими променями (кварц) [64, 124, 152, 202, 206, 240, 279, 280, 300, 322].

У зв'язку з виявленими зрушеннями в імунній відповіді організму лікування пташників з алергічними захворюваннями легенів доцільно включати препарати імуномодуючої дії (нуклеїнат натрію, теофілін) [79, 269].

Хворим з підгострим та хронічним перебігом екзогенного АА призначають купреніл по 150-200 мг на добу впродовж 4-6 місяців [253].

Для лікування застосовують антигістамінні та бронхолітичні засоби [99, 118, 190, 289]. В останні десятиріччя для терапії АА, який перебігає з фіброзом легеневої тканини, використовують Д-пеніциламін, цитостатики. Крім цього 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 [143, 157, 163, 202, 206, 217, 231].

На сьогодні одержано позитивні результати лікування екзогенного АА внаслідок застосування екстракорпоральних методів та оксигенації. Рекомендують для лікування фіброзуючих альвеолітів застосовувати плазмафорез 3-5 раз на тиждень з одночасним прийомом циклофосфаміду (2-3 мг/кг) та азатіоприну (2 мг/кг). Окремі науковці пропонують цитостатичні препарати по 10-20 мг/кг в поєднанні з преднізолоном по 20-40 мг в день [9, 19, 163, 217, 253].

Для комплексної терапії використовують 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 [4, 6, 7, 8, 108, 132].

Борисенко Л.В. вважає, що методи специфічної десенсибілізації для терапії екзогенного АА є абсолютно протипоказані [10].

Встановлено коригуючу дію антиоксиданта тіотріазоліну [70, 71, 72, 73, 74, 102, 103] на змінені показники прооксидантної (дієнові кон'югати, малоновий діальдегід) та антиоксидантної (СОД і каталаза) систем в нирках, наднирниках, легенях і в крові за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту [22, 23, 172, 180].

Отже, лікування для хворих на екзогенний алергічний альвеоліт має бути суворо індивідуальним, комплексним і залежить від перебігу, стадії, активності алергічного процесу, наявності чи відсутності ускладнень та виду цього захворювання.

Таким чином, проведений огляд літератури з питання екзогенного алергічного альвеоліту дозволяє зробити висновок про те, що це захворювання перманентно зростає, збільшується кількість його видів. Досить складною є діагностика та лікування цієї легеневої патології. На сьогодні не вивчені до кінця патогенетичні механізми формування АА.

Зокрема, не з'ясовані особливості змін показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, неспецифічної резистентності організму і вплив на них препарату корвітину, який володіє імунорегулюючими, антиоксидантними та протизапальними властивостями. У зв'язку з цим нами вперше був застосований препарат корвітин для корекції функціонального стану імунної системи в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту.

Отже, виходячи з вищевикладеного, можна стверджувати, що тема дисертаційної роботи є актуальним завданням, яка потребує проведення подальших всебічних як експериментальних, так і клінічних досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Модель експериментального алергічного альвеоліту

Експериментальні дослідження проведені на 155 морських свинках, (125 самців з алергічним альвеолітом та 30 інтактних тварин) масою 250-300г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію.

У даній роботі нами використана класична модель алергічного альвеоліту, запропонована Ореховим О.О., Кириловим Ю.А. (1985) [133].

Модель експериментального алергічного альвеоліту (АА) відтворювали шляхом введення 0,2 мл повного ад'юванта Фрейнда в задню лапку морської свинки. Через 2 тижні після імунізації 6 разів з інтервалом 10 днів внутрішньотрахеально вводили 0,2 мл суспензії вбитих БЦЖ.

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, 54-у і 64-у доби експерименту.

Експериментальні дослідження проводились на кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім.Данила Галицького.

Визначення тестів, які відображають функціональний стан клітинного (Т-лімфоцити, теофілінчутливі і теофілінрезистентні субпопуляції Т-лімфоцитів) та гуморального (В-лімфоцити, імуноглобуліни А, М, G, КАСК, ЦК) імунітету і неспецифічної резистентності організму (НСТ-тест, фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, ППН і ППЛ) в крові здійснювали в інтактних морських свинок і за умов експериментального алергічного альвеоліту на 34, 44, 54 і 64-у доби розвитку цієї імунокомплексної патології

до та після застосування корвітину. Властиво у ці доби, відповідно до моделі алергічного альвеоліту вводився антиген.

Умовно виділяли два періоди розвитку експериментального АА: ранній і пізній.

Ранній період включав групу тварин із АА на 34 і 44-у доби експерименту.

Пізній – морські свинки на 54 і 64-у доби АА.

Усіх тварин розподіляли на шість груп:

перша – складала контроль інтактні (30) морські свинки;

друга – морські свинки (25) з експериментальним АА (34-а доба від початку введення антигену), до лікування корвітином;

третя – морські свинки (25) з експериментальним АА (44-а доба від початку введення антигену) до лікування корвітином;

четверта – морські свинки (25) з експериментальним АА (54-а доба від початку введення антигену) до лікування корвітином;

п'ята – морські свинки (25) з експериментальним АА (64-а доба від початку введення антигену) до лікування корвітином;

шоста – тварини (25) з експериментальним АА після лікування корвітином, який застосовували з розрахунку 4 мг на 100 г маси тіла доочеревинно впродовж 10 днів.

2.2. Методи досліджень

Показниками, які характеризували функціональний стан клітинного імунітету при експериментальному алергічному альвеоліті, були: Т-лімфоцити, теофілінчутливі і теофілінрезистентні Т-лімфоцити, що визначали в крові інтактних тварин і за умов формування АА до та після застосування корвітину.

2.2.1. Визначення вмісту Т-лімфоцитів у крові

Визначення Е-РОЛ (Т-лімфоцитів) у крові ми здійснювали за методом Е.Ф.Чернушенко, Л.С.Когосова [221]. Для цього виділяли лімфоцити крові. У пробірки, які містять гепарин (125 ОД на 1 мл рідини), додавали 2-3 мл крові. Кров розводили у 2 рази розчином Хенкса, забуференим тріс-буфером до рН 7,3 (або середовищем №199). Нашаровували 2 мл розведеної крові на 1,5 мл суміші фікол-верографіну. Протягом 30 хв. пробірки центрифугували при температурі $+20^{\circ}\text{C}$, з інтерфазною силою 400g (радіус центрифуги виміряли від її центра до межі дотикання суміші фікол-гіпак з кров'ю). Використовували нормограми для підрахунку числа обертів. Після центрифугування еритроцити з гранулоцитами осідали на дно, а зверху залишалися моноклеарні клітини, які збирали пастерівською піпеткою з інтерфазною поверхні та нижче, одержану суспензію розводили у 5 раз середовищем №199 і подвійну відливали (при 1500 обертах за хвилину – 10 хв). Кількість клітин підраховували у камері Горяєва і доводили кількість лімфоцитів до 1 млн в 1 мл.

Підготовляли одночасно суміш баранячих еритроцитів. Для цього 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 хв. 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 відалевських пробірках змішували 0,2 мл суміші лімфоцитів, 0,2 мл (0,3-0,4%) суміші еритроцитів і 0,1 мл з буферного розчину Хенкса (або середовища №199) і 0,1 мл сироватки великої рогатої худоби. Суміш центрифугували при 1000 об/хв 5хв. поміщали спочатку в термостат на 30 хв. при 37°C і потім на 18-20 хв. у холодильник. Після інкубації 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 еритроцити. Обліковували Т-клітини, які спонтанно утворили розетки в процентних (по відношенню до усіх лімфоцитів) показниках.

2.2.2. Визначення теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові

Проводили визначення вмісту теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові за методом S.Limatibul, A.Shote (1978) [317]. Виділяли лімфоцити з крові аналогічно до опису, що зазначений в методиці визначення Т-лімфоцитів. У пробірку вносили 0,1 мл суспензії лімфоцитів, які містять 4 млн клітин і додавали 0,1 мл розчину теофіліну (2мг/мл) і проводили інкубацію впродовж 60 хвилин при температурі 37⁰С. Після цього додавали 0,1 мл суміші еритроцитів барана і інкубували протягом 10 хвилин при 37⁰С, центрифугували 5 хв при 1000 об/хв і ставили в холодильник (4⁰С) на 20 год. Згодом додавали 0,1 мл розчину глютаральдегіду залишали на 20 хв. Одразу готували мазки, фарбували за методом Романовського і підраховували відсоток лімфоцитів, які утворили розетки еритроцитів і виражали у %.

Для характеристики функціонального стану гуморального імунітету при АА у тварин визначали вміст В-лімфоцитів, імуноглобулінів А, М, G, КАСК, імунних комплексів у крові.

2.2.3. Визначення вмісту В-лімфоцитів у крові

Визначали вміст В-лімфоцитів у крові за методом Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. [221]. Спочатку еритроцити барана два рази відмивали середовищем №199 (5 хв при 1000 об/хв), потім підготовляли 2,5% суміш еритроцитів у середовищі №199. Після цього до 2 мл 2,5% суміші

еритроцитів барана додавали 2 мл кроликової гемолітичної сироватки в субгемолітичній дозі. Суміш інкубували 30 хв при температурі 37⁰С, струшували через кожні 5-7 хв. Після інкубації еритроцити відмивали два рази середовищем №199 (5 хв при 1000 об/хв). Додавали до осаду 2 мл середовища №199 і 2 мл комплементу (свіжа мишина сироватка) у розведенні 1:10. Інкубували суміш впродовж 30 хв при 37⁰С, еритроцити барана тричі відмивали середовищем №199 (по 5хв при 1000 об/хв). Після цього розводили еритроцити до концентрації 1:30 по відношенню до лімфоцитів (0,3-0,4 суміші). Далі методика виділення лімфоцитів, постановка реакції, підрахунок її була аналогічна до постановки реакції Е-РОЛ.

2.2.4. Визначення вмісту імуноглобулінів А, М, G в крові

Проводили визначення вмісту імуноглобулінів А, М, G в крові за методом Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. [221]. Для кожної сироватки підготовляли 4 пробірки:

№1 – до 5 мл цинксульфатного реактиву додавали 1,1 мл сироватки;

№2 – до 6 мл тимолового реактиву додавали 0,05 мл цільної сироватки;

№3 – до 6 мл цинкового реактиву додавали 0, 05 мл цільної сироватки;

№4 – до 6 мл розчину сульфату амонію додавали 0,05 мл цільної сироватки.

Пробірки залишали на 30 хв. при кімнатній температурі, після чого визначали оптичну щільність на мікроаналізаторі ФП-901 (Фінляндія) при синьому світлофільтрі – 500 нм.

Для калібрування використовували стандартні розчини імуноглобулінів з відомою концентрацією (г/л).

2.2.5. Визначення комплементарної активності сироватки крові

Проводили визначення КАСК за методом Вавілова М.М, Козлова Л.В., Голосова Т.В. [13].

Гемолітичну активність комплементу визначали за уніфікованим методом за 50% гемолізом. Комплемент, що міститься в досліджуваному матеріалі викликає гемоліз еритроцитів барана, які сенсibiliзовані гемолітичною сироваткою (комплекс ЕА-еритроцити та АТ до них). Залежність між кількістю комплементу та числом лізованих еритроцитів барана має лінійний характер в інтервалі 25-75%-ого гемолізу.

Тому точне кількісне визначення гемолітичної активності комплементу повинно проводитися саме в цьому інтервалі. Гемолітичну активність комплементу встановлювали за мінімальною кількістю свіжої сироватки, необхідної для лізису 50% еритроцитів, які містяться в 1 мл стандартизованої гемолітичної системи при 37⁰С за 1 год. Активність комплементу виражали в 50% гемолітичних одиниць НС₅₀.

2.2.6. Кількісне визначення імунних комплексів крові

Проводили за методом V.Haskova, J.Kaslik, J.Math, M.Matejckova (1977) кількісне визначення циркулюючих імунних комплексів за допомогою ПЕГІКЕМ-тесту [282].

Метод базувався на преципітації ЦІК за умови невеликих концентрацій поліетиленгліколю (ПЕГ) молекулярною масою 600 КД, який сприяє неспецифічній агрегації ЦІК, створюючи хороші умови для преципітації середовища. У разі використання ПЕГ низької концентрації (2-3%) преципітують лише великі ЦІК, а за умови 6-8% концентрації преципітують ЦІК великих та малих розмірів. Застосовували три концентрації ПЕГ: 3,5% - для преципітації великих ЦІК; 5,25% - для преципітації великих та середніх ЦІК; 7% - для преципітації великих, середніх і малих ЦІК.

Вивчали оптичну щільність зразків на спектрофотометрі в кюветах 1×1 при довжині хвилі 450 нм. Одержаний результат виражали в одиницях оптичної щільності.

Для характеристики функціонального стану фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) при АА визначали у периферичній крові НСТ-тест, фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, показники пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів.

2.2.7. Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів у крові

Визначення ФАЛ в крові ми проводили за методом Меншікова В.В.[110]. 1мл гепаризованої крові центрифугували 10 хв. при 1000 об./хв. Плазму разом із лейкоцитами обережно відбирали і поміщали в центрифужисну пробірку. Додавали 0,5 мл середовища №199 і відмивали лейкоцити шляхом центригування при 1000 об./хв. протягом 10 хв. Надосадкову рідину видаляли, а лейкоцити, що знаходилися в осаді, дворазово ресуспендували у середовищі №199, при цьому кожний раз повторювали процедуру м'якого центрифугування.

Після останнього центрифугування піпеткою відбирали надосадкову рідину і частину клітинної суміші, залишаючи при цьому в пробірці 0,2 мл (10×10^6 клітин/мл) клітинної суміші у середовищі №199. З косога агару з добовою культурою епідермального стафілококу стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду змивали колонії мікробів. Використовували стандарт оптичного помутніння, розводили мікробну суміш до концентрації 1 млрд мікробних клітин на 1 мл. У пробірку вносили 0,3 мл цієї суміші, в якій містилися 0,2 мл лейкоцитів у середовищі №199 і додавали 0,15 мл пула донорських сироваток групи АВ (IV). Обережними рухами перемішували компоненти і ставили у термостат на 30 хв при 37°C , після чого у пробірку

додавали 5 мл підігрітого до 37⁰С ізотонічного розчину натрію хлориду, струшували і центрифугували 10 хв при 1500 об/хв.

Після цього надосадкову рідину видаляли і готували мазки з лейкоцитарної суміші і фарбували за методом Романовського-Гімзе.

Визначали:

- 1) фагоцитарний індекс – процент клітин, які вступили у фагоцитоз, від загальної їх кількості;
- 2) фагоцитарне число – середнє число бактерій, яке знаходилися внутрішньоклітинно.

2.2.8. Визначення НСТ-тесту в крові

Дослідження НСТ-тесту в крові проводили за методом Віксмана М.Е., Маянського А.Н. [17]. Дві аглютинаційні пробірки попередньо промивали розчином гепарину (100 ОД/мл). Після цього у пробірки вносили по 0,05 мл крові. Потім в одну з них додавали 0,025 мл ізотонічного фосфатного буфера, а в іншу – 0,025 мл суспензії зимозану. У пробірки вносили 0,025 мл 0,15%-ого розчину нітросинього тетразолію. Вміст пробірок обережно перемішували та інкубували на водяній бані при температурі 37⁰С впродовж 30 хв, при цьому перемішували через кожних 10 хв.

Після інкубації вміст пробірок перемішували і наносили по одній краплі на добре вимиті та знежирені сумішшю Нікіфорова предметні скельця, підготовляли мазки і сушили на повітрі. Готові мазки фіксували метанолом впродовж 10 хв, висушували, дофарбовували ядра клітин 2%-им водним розчином метилового зеленого протягом 20 хв. Потім промивали, висушували, мікроскопували.

У кожному мазку підраховували 100 нейтрофілів, серед яких визначали процент клітин, які містять диформазан (НСТ – позитивні нейтрофіли).

2.2.9. Визначення показника пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів (ППН і ППЛ) у периферичній крові

Проводили визначення ППН і ППЛ у крові за методом С.Favor [270]. Стабілізовану антикоагулянтну кров нашаровували на стерильний розчин альбуміну (35% альбумін в ізотонічному розчині), центрифугували впродовж 10 хв при 1000 об/хв. Відбирали шар, який містить лейкоцити, дворазово його ресуспендували в ізотонічному розчині, який містить 10% нормальної сироватки крові, 200 мг % глюкози і 1 мг гепарину на 1 мл. Осад потім ресуспендували в цільній свіжій сироватці до 7000-15000 лейкоцитів на 1 мл³.

До 0,2 мл суспензії лейкоцитів (пробірка №1) додавали 0,2 мл розведеного у цільній сироватці туберкуліну (25 мкг/мл). В контрольну пробірку (№2) до 0,2 мл суспензії додавали сироватку без туберкуліну. Суміш в пробірках інкубували при 37⁰С впродовж 1,5 год. Після цього підраховували кількість нейтрофільних лейкоцитів і лімфоцитів у камері Горяєва в контрольних і дослідних пробах. Показник пошкодження нейтрофілів визначали за формулою:

$$ППН = \frac{H_2 - H_1}{100} ;$$

H_1 – кількість нейтрофілів у пробірці №1;

H_2 – кількість нейтрофілів у пробірці №2.

Показник пошкодження лімфоцитів визначали за формулою:

$$ППЛ = \frac{L_2 - L_1}{100} ;$$

L_1 – кількість лімфоцитів у пробірці №1;

L_2 – кількість лімфоцитів у пробірці №2.

2.2.10. Характеристика ключових механізмів біологічної дії досліджуваного лікарського засобу

Кверцетин – унікальна сполука рослинного походження, яка володіє широким спектром біологічної дії [107, 148, 150, 181, 182].

У разі використання кверцетину суттєво покращуються показники імунітету: підвищується кількість Т-лімфоцитів, число циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4), нормалізується їх популяційний і молекулярний склад, підвищується фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів, знижується рівень ЦІК [14, 15, 16, 57, 58, 59, 250].

Це потужний антиоксидант через те, що він блокує вільні радикали як ендогенного, так і екзогенного походження, шляхом гальмування вільно радикальної ліпопероксидації мембран, інгібуючи ключовий фермент метаболізму арахідонової кислоти – 5-ліпоксигеназу [25, 47, 48, 49, 63, 90, 187].

Кверцетин має антигістамінну дію, яка проявляється в гальмуванні синтезу ферментів, відповідальних за дегрануляцію опасистих клітин і викид гістаміну [236, 283, 285]. Володіючи протизапальною та протинабряковою дією, кверцетин бере участь в обмінних процесах, впливає на функціональні особливості судин різного типу (нормалізує калібр і прохідність мікросудин, підвищує артеріоловенулярний коефіцієнт, збільшує число функціонуючих капілярів та знижує їх проникність; нормалізуючи реологічні властивості крові, сприяє усуненню садж-синдрому) [89, 112, 189, 218, 219, 220, 278].

Ці особливості дії кверцетину і стали головними в доцільності його застосування для корекції порушень функціонального стану гуморального та клітинного імунітету за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту. Під час проведення досліджень в нашій роботі була використана водорозчинна форма кверцетину – корвітину, розроблений і освоєний Борщагівським фармацевтичним заводом.

2.2.11. Статистичне опрацювання отриманих результатів

Усі числові результати піддавали статистичному опрацюванню з використанням середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної (m), критерію Стюдента “ t ”. Зміни вважали достовірними при $P \leq 0,05$. Для розрахунків використовували ПЕВМ “ROBOTRON”.

РОЗДІЛ 3

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ

На сучасному етапі розвитку медицини та біології імунологічні дослідження широко впроваджені в клінічну практику загалом та пульмонологію і імунологію, алергологію зокрема. Основною метою їх застосування є виявлення можливих порушень в різних ланках імунної системи. Більше як 20 років тому було запропоновані імунологічні методи поділяти на два рівні [111, 144, 200, 298, 303, 314].

Тести першого рівня дають орієнтовну характеристику імунної системи, вони відносно прості, доступні та достатньо інформативні. До них відносять визначення:

- 1) абсолютної кількості лімфоцитів;
- 2) кількісного значення Т і В-лімфоцитів (методом розеткоутворення);
- 3) вмісту сироваткових імуноглобулінів (А, М, G);
- 4) фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові.

Методи другого рівня є більш складними, їх виконання потребує наявності спеціального обладнання та реактивів. Вони дозволяють виявити значно тонші та глибші порушення у системі імунного гомеостазу. До комплексу методів II рівня включають оцінку:

- 1) реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТ);
- 2) субпопуляційного складу лімфоцитів;
- 3) НСТ-тесту;
- 4) рівня циркулюючих імунних комплексів;
- 5) рівня природних антитіл;
- 6) титру комплементу;

У нашій роботі були використані тести, які належать як до першого, так і до другого рівнів складності, що дали змогу охарактеризувати стан імунної системи при АА.

3.1. Вміст Т-лімфоцитів та теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Е-РОЛ у крові в динаміці експериментального алергічного альвеоліту

Третій розділ нашої дисертаційної роботи присвячений вивченню показників клітинного імунітету, зокрема Т-лімфоцитів, теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій лімфоцитів у крові морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту до та після застосування препарату корвітину. Як видно, що досліджувані тести входять як до першого, так і до другого рівня складності та дають можливість виявити глибину порушень імунної системи.

У доступній нам літературі ми не знайшли жодної наукової публікації, яка б стосувалася впливу корвітину на показники клітинної ланки імунітету у крові властиво за умов розвитку АА на 34, 44, 54 і 64-у доби цієї експериментальної моделі хвороби. Тому ми вперше проводили дослідження такого аспекту дії корвітину на вищезазначені показники імунітету при АА.

Результати дослідження відображені в таблицях 3.1-3.6.

На початкових етапах формування експериментального АА (34-у добу) встановлено зниження вмісту Т-лімфоцитів у крові на 16,6% ($P \leq 0,05$) проти контрольних величин (табл.3.1), (рис.3.1).

Пізніше на 44-у добу цього модельного процесу виявлено подальше падіння рівня Е-РОЛ у крові на 21,1 % ($P \leq 0,05$) у порівнянні з групою інтактних тварин (табл.3.1). Продовжуючи дослідження зазначеного тесту в крові четвертої групи морських свинок з АА, показано і подальші зміни, які ще більше поглиблювалися, та були однонаправленими: зниження Т-

лімфоцитів спостерігалось в цей період АА на 25,2% ($P \leq 0,05$). В найбільш пізній етап вивчення цього тесту (64-у добу) ми встановили найнижчу величину (падіння на 29,1%, ($P \leq 0,05$)) в порівнянні із групою здорових тварин (табл.3.1, рис.3.1).

Таблиця 3.1

**Рівень Т-лімфоцитів (Е-РОЛ) у крові морських свинок у динаміці
формування експериментального альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)**

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Е-РОЛ в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$48,7 \pm 3,3$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$40,6 \pm 1,1$ $P \leq 0,05$
	44	25	$38,4 \pm 0,6$ $P \leq 0,05$
	54	25	$36,4 \pm 1,4$ $P \leq 0,05$
	64	25	$34,5 \pm 3,1$ $P \leq 0,05$
Примітка. Р – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

Для всебічної інтерпретації одержаних результатів має значення порівняння показників Т-лімфоцитів між різними групами тварин з АА в залежності від тривалості дії антигенного фактора. Так, рівень Е-РОЛ у крові на 54-у добу АА знижувався на 5,4% ($P \leq 0,05$), а на 64-у добу знижувався ще більше – на 11,3% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з групою морських свинок з тривалістю експерименту на 44-у добу (табл.3.1). В найпізніший термін АА (на 64-у добу) цей показник також був зниженим, але лише на 5,5% ($P \leq 0,05$) проти групи тварин на 54-у добу з АА (табл.3.1).

Таким чином, дослідження Т-лімфоцитів у крові в динаміці формування алергічного альвеоліту показало зниження їх рівня, що свідчить про пригнічення клітинного імунітету. Водночас слід зазначити, що тривалість дії антигенного фактору суттєво впливає на вміст Е-РОЛ в крові. Найбільший ступінь пригнічення цього тесту був помічений у п'ятій групі морських свинок з найтривалішим періодом АА.

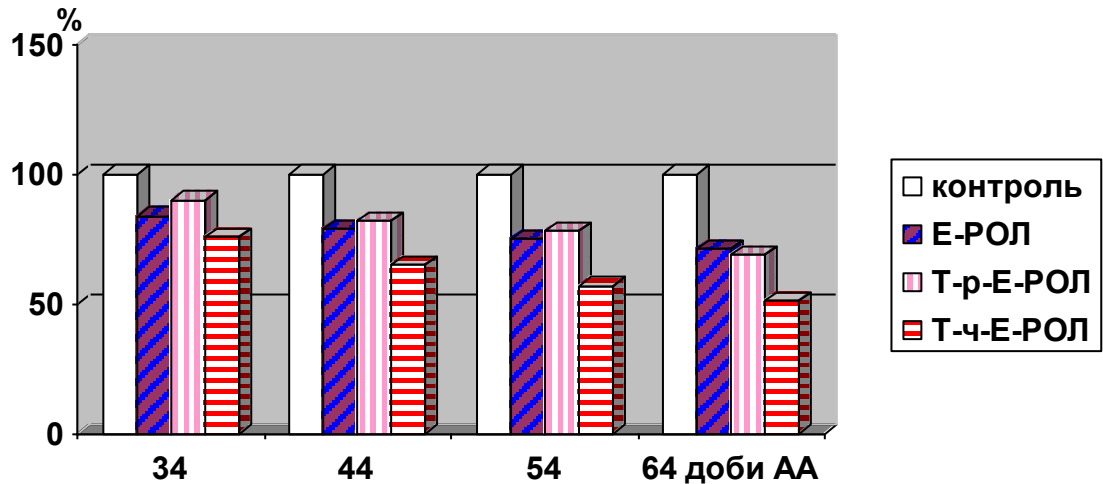


Рис.3.1.Рівень Т-лімфоцитів, Т-р-Е-РОЛ, Т-ч-Е-РОЛ у крові морських свинок в динаміці формування АА (% від контролю)

Важливе значення для правильного оцінювання стану клітинного імунітету має дослідження теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові.

Нами встановлено, що тривалість алергічного альвеоліту суттєво впливає на рівень Т-р-Е-РОЛ у крові за умов формування цього захворювання. Так, на початку розвитку експериментального АА (на 34-у добу) спостерігається незначне зниження вмісту теофілінрезистентних субпопуляцій Е-РОЛ у крові на 10,6% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з контролем (табл.3.2).

У третьої групи тварин встановлено подальше зниження Т-р-Е-РОЛ на 18,0% ($P \leq 0,05$) проти величин у здорових тварин (табл.3.2). Пізніше на 54-у добу експериментальної моделі хвороби теж виявлено зниження

досліджуваного тесту на 22,4% ($P \leq 0,05$) і найнижчі цифрові величини були у п'ятої групи морських свинок з найтривалішим періодом розвитку АА, які знижувалися на 31,9% ($P \leq 0,05$) проти групи інтактних тварин (табл.3.2).

Проводячи порівняльну характеристику показників теофілінрезистентних субпопуляцій лімфоцитів у крові тварин між різними групами морських свинок з АА виявлено їх зниження на 5,4% ($P \leq 0,05$) і на 17,0% ($P \leq 0,05$) відповідно на 54-у і 64-у доби проти показників експерименту на 44-у добу. Дослідження цього показника (табл.3.2) на 64-у добу показало зниження його на 12,3% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з групою тварин із тривалістю дії антигенного фактора (на 54-у добу).

Таблиця 3.2

**Рівень теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів
у крові морських свинок у динаміці формування
експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)**

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Т-р-Е-РОЛ в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$27,2 \pm 1,6$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$24,3 \pm 2,1$ $P \leq 0,05$
	44	25	$22,3 \pm 3,0$ $P \leq 0,05$
	54	25	$21,1 \pm 1,4$ $P \leq 0,05$
	64	25	$18,5 \pm 2,4$ $P \leq 0,05$
Примітка. Р – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

Отже, як показують одержані результати в усіх групах морських свинок з експериментальним АА (тривалістю хвороби від 34 до 64 діб) спостерігається поступове зниження теофілінрезистентних Т-лімфоцитів у

крові, що може вказувати на виснаження клітинного імунітету, причому воно найбільш виражене на пізніх етапах цієї експериментальної моделі хвороби.

Важливим доповненням для комплексної оцінки клітинної ланки імунітету, крім дослідження Т-лімфоцитів, служить визначення теофілінчутливих субпопуляцій Е-РОЛ в крові. Аналогічні до попередніх результати були одержані нами в процесі вивчення іншого показника клітинного імунітету – теофілінчутливих субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові за умови формування АА (табл.3.3).

Таблиця 3.3

**Рівень теофілінчутливих субпопуляцій Т-лімфоцитів
у крові морських свинок у динаміці формування
експериментального алергічного альвеоліту (M ± m, n=130)**

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Т-ч-Е-РОЛ в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	16,5 ± 1,8
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	12,4 ± 2,1 P ≤ 0,05
	44	25	10,6 ± 1,8 P ≤ 0,05
	54	25	9,4 ± 0,9 P ≤ 0,05
	64	25	8,4 ± 2,3 P ≤ 0,05
Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

Встановлено, що в другій групі тварин відбулось зниження Т-ч-Е-РОЛ на 24,8% (P ≤ 0,05) у порівнянні з величинами контрольної групи. Пізніше на 44, 54, 64-у доби АА спостерігалось подальше поступове зниження вмісту Т-ч-Е-РОЛ відповідно на 35,7% (P ≤ 0,05), 43,0% (P ≤ 0,05) і 49% (P ≤ 0,05) проти групи інтактних морських свинок.

Водночас дані, отримані під час визначення Т-ч-Е-РОЛ в крові в порівнянні між різними групами морських свинок з АА в залежності від тривалості дії антигенного чинника, мають також важливе значення для підтвердження їх ролі в патогенезі алергічного процесу та більш широкого розуміння окремих ланок його участі в механізмі формування цієї експериментальної моделі хвороби. Результатами наших досліджень встановлено (табл.3.3) зниження вмісту Т-ч-Е-РОЛ в крові тварин з АА (на 54-у і 64-у доби) відповідно на 11,3% ($P \leq 0,05$) і на 20,8% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з третьою групою морських свинок. В експерименті на 64-у добу також виявлено низький рівень Т-ч-Е-РОЛ в крові. Він знизився на 10,6% ($P \leq 0,05$) проти показників четвертої групи тварин з АА на 54-у добу (табл.3.3).

Ці дані дозволяють зробити висновок про те, що експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується пригніченням клітинного імунітету у всіх досліджуваних групах тварин з найбільшим ступенем вираження його на 64-у добу.

3.2. Вплив корвітину на вміст Т-лімфоцитів та теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові за умов формування алергічного альвеоліту

В експерименті при алергічному альвеоліті встановлено (табл.3.4) зниження Т-лімфоцитів у крові на 29,1% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з показниками контрольної групи (рис.3.2). Використання корвітину у дозі 4 мг на 100 г маси тіла доочеревино впродовж 10 днів спричинило підвищення вмісту Е-РОЛ у крові на 32,7% ($P \leq 0,05$) проти групи морських свинок з АА до лікування (табл.3.4), що свідчить про імунокоригуючий вплив цього препарату на зазначений тест (рис.3.2).

Таблиця 3.4

Вплив корвітину на рівень Т-лімфоцитів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту

($M \pm m$, n=80)

Форма дослідю		Кількість морських свинок	Е-РОЛ в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$48,7 \pm 3,3$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$34,5 \pm 3,1$ $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	$45,8 \pm 2,2$ $P \geq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$

Примітка:

1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.

2. P₁ – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).

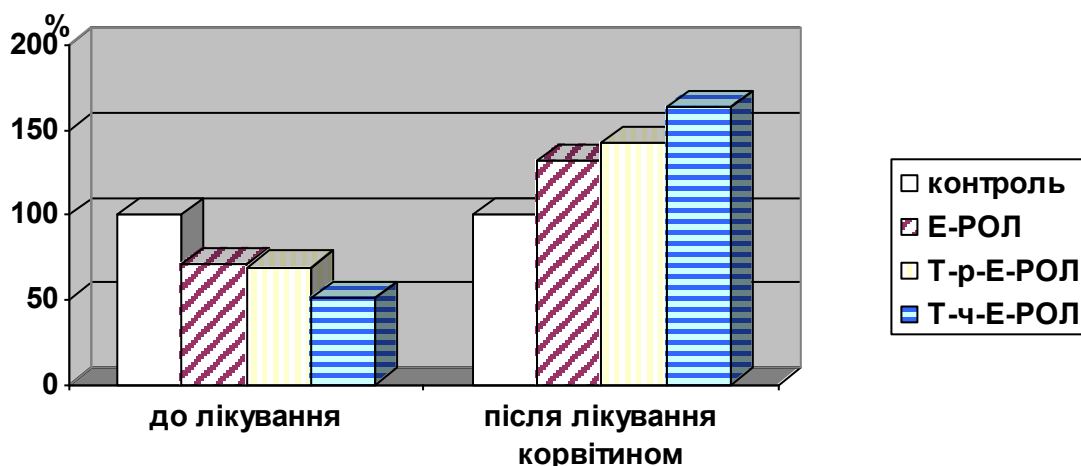


Рис.3.2. Вплив корвітину на показники клітинного імунітету в крові при експериментальному АА

Дослідження дії корвітину на інший показник клітинної ланки імунної системи – теофілінрезистентні субпопуляції E-РОЛ в крові показало, що він знижувався за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту на 31,9% ($P \leq 0,05$) проти групи інтактних тварин (табл.3.5). Застосування цього препарату дозволило підвищити рівень T-p-E-РОЛ у крові на 42,1% ($P \leq 0,05$) у порівнянні з групою морських свинок, які не піддавались впливу корвітину (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Вплив корвітину на рівень T-p-E-РОЛ у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=80$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	T-p-E-РОЛ в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	27,2 ± 1,6
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	18,5 ± 2,4 $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	26,3 ± 3,0 $P \leq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
<p>Примітка:</p> <p>1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.</p> <p>2. P₁ – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).</p>			

Одержані результати дають можливість стверджувати, що призначення корвітину тваринам з АА коригує показники теофілінрезистентних популяцій T-лімфоцитів у крові.

Важливим підрозділом нашої роботи є вивчення дії корвітину на вміст в крові теофілінчутливих субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові в процесі формування експериментального алергічного альвеоліту.

Зокрема з'ясовано, що до лікування морських свинок з АА спостерігалось зниження рівня Т-ч-Е-РОЛ (табл.3.6) на 49,0% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з результатами у контрольній групі здорових тварин (рис.3.2). Застосування корвітину призвело до підвищення вмісту теофілінчутливих субпопуляцій Т-лімфоцитів при АА на 69,0% ($P \leq 0,05$) проти групи морських свинок, яким не призначався цей лікарський засіб (рис.3.2, табл.3.6).

Таблиця 3.6

Вплив корвітину на рівень теофілінчутливих субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=80$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	Т-ч-Е-РОЛ в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	16,5 ± 1,8
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	8,4 ± 2,3 $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	14,2 ± 2,4 $P \leq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$

Примітка:

P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.

P_1 – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).

Отже, як показують отримані дані, препарат корвітин має коригуючу дію на досліджувані показники клітинного імунітету. Це дає можливість говорити про доцільність його подальших як експериментальних, так і клінічних досліджень з метою застосування в пульмонологічній та алергологічній клініках для лікування хворих з екзогенним алергічним альвеолітом.

Висновки

1. Експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується поступовим зниженням рівня Т-лімфоцитів, теофілінрезистентних та теофілінчутливих субпопуляцій Е-РОЛ в крові, причому ці показники були найбільше виражені на пізніх етапах його формування (64-а доба).

2. Застосування корвітину морським свинкам з алергічним альвеолітом призвело до підвищення вмісту показників клітинного імунітету: Е-РОЛ, Т-ч-Е-РОЛ, Т-р-Е-РОЛ у крові, що свідчить про його імунокоригуючий вплив за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в наукових працях [81, 175].

1. Колішецька М. А. Вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх порушень / М. А. Колішецька // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: 1-ша науково-практична конференція, 6-7 листопада 2008 р.: матеріали конференцій. – Тернопіль, 2008. – С.128 - 129.
2. Регеда М. С. Стан окремих показників клітинного імунітету в морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в різні періоди розвитку та корекція їх порушень / М. С. Регеда, М. А. Колішецька // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. - №1 (45). – С. 45 - 47.

РОЗДІЛ 4

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ

Огляд медичної літератури з проблеми вивчення дії корвітину на показники імуноглобулінів у крові при алергічному альвеоліті як в експерименті, так і в клініці, показав, що з цього питання немає жодних публікацій за останні двадцять років. Тому нам було цікаво провести дослідження власне такого аспекту за умов експериментального АА в динаміці його формування, зокрема визначення рівня імуноглобулінів А, М, G, В-лімфоцитів в крові на 34, 44, 54 і 64-у доби до та після застосування препарату корвітину.

Результати дослідження цього розділу висвітлені в таблицях 4.1-4.7 та на двох рисунках 4.1-4.2.

4.1. Вміст імуноглобулінів А, М, G та В-лімфоцитів у крові морських свинок у динаміці алергічного альвеоліту

У роботі встановлено (табл.4.1), що рівень імуноглобулінів А зростав у тварин другої та третьої груп при експериментальній моделі хвороби відповідно на 45,4% ($P \leq 0,05$) і 90,9% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з показниками контрольних величин (Рис.4.1). У більш пізні етапи (на 54 і 64-у доби) формування алергічного альвеоліту виявлено подальше підвищення цього показника відповідно на 118,1% ($P \leq 0,05$) і 118,2% ($P \leq 0,05$) проти групи інтактних тварин, що свідчить очевидно про активізацію синтезу імуноглобулінів А зокрема, та гуморального імунітету в цілому.

Проводячи порівняння одержаних даних не лише із здоровими тваринами, а власне між різними групами морських свинок з АА в динаміці його розвитку, показано підвищення рівня Ig A в крові в залежності від тривалості дії антигенного чинника.

Таблиця 4.1

Рівень імуноглобулінів А у крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Ig A в г/л
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$1,1 \pm 0,14$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$1,6 \pm 0,42$ $P \leq 0,05$
	44	25	$2,1 \pm 0,74$ $P \leq 0,05$
	54	25	$2,4 \pm 0,99$ $P \leq 0,05$
	64	25	$2,4 \pm 0,85$ $P \leq 0,05$
Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

У тварин четвертої та п'ятої груп при експериментальній моделі хвороби спостерігалось зростання вмісту імуноглобулінів А у крові відповідно на 14,3% і 14,2% проти цих показників на 44-у добу АА. Пізніше на 64-у добу експерименту рівень Ig знаходився на рівні групи морських свинок з АА на 54-у добу (рис.4.1, табл.4.1).

Таким чином, вивчення рівня імуноглобулінів А в крові при АА дало можливість констатувати факт, що він поступово зростає в залежності від періодів його формування і найвищих величин він досягнув уже на 54-у добу

і зберігся на цій вершині і на більш пізньому етапі розвитку АА у тварин п'ятої групи.

Визначення іншого показника гуморального імунітету – імуноглобуліну М в крові в залежності від тривалості дії антигену показало його зростання на 50,0% ($P \leq 0,05$) і на 64,2% ($P \leq 0,05$) відповідно у другої та третьої групи тварин при АА в порівнянні з інтактними морськими свинками (табл.4.2).

Таблиця 4.2

**Рівень імуноглобулінів М у крові морських свинок у динаміці
формування експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, $n=130$)**

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Ig M в г/л
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$1,4 \pm 0,2$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$2,1 \pm 0,69$ $P \leq 0,05$
	44	25	$2,3 \pm 0,61$ $P \leq 0,05$
	54	25	$2,3 \pm 0,61$ $P \leq 0,05$
	64	25	$3,1 \pm 0,7$ $P \leq 0,001$
Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

Згодом на 54 і 64-у доби експериментальної моделі хвороби спостерігається подальше підвищення рівня Ig M у крові відповідно на 64,2% ($P \leq 0,05$) і на 121,4% ($P \leq 0,001$) проти показників контрольних величин (рис.4.1, табл.4.2).

Також нами проводилось порівняння одержаних даних не лише груп тварин з АА і здорових морських свинок, але й між різними тваринами, які піддавались впливу антигенного чинника та зокрема тривалості його дії. Встановлено, що у морських свинок четвертої групи Ig M у крові знаходився на рівні групи тварин з АА на 44-у добу. Водночас у тварин п'ятої групи вміст Ig M зростав на 34,8% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з тривалістю алергічного процесу на 44-у і 54-у доби (табл.4.2). Таким чином, різні періоди формування експериментальної моделі хвороби суттєво впливають на досліджуваний тест у крові, який зростає і досягає найвищих величин у найпізніший термін (64-а доба) алергічного альвеоліту.

Для більш глибокої та всебічної характеристики стану гуморального імунітету є визначення у крові тварин при АА не тільки рівня Ig A, M, але й іншого показника – імуноглобуліну G.

Таблиця 4.3

Рівень імуноглобулінів G у крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Ig G в г/л
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$5,8 \pm 0,5$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$7,2 \pm 1,46$ $P \leq 0,05$
	44	25	$7,4 \pm 0,76$ $P \leq 0,05$
	54	25	$8,1 \pm 1,17$ $P \leq 0,05$
	64	25	$8,3 \pm 2,0$ $P \leq 0,05$

Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.

Результати досліджень показали, що у другої та третьої групи тварин при АА підвищується рівень Ig G у крові відповідно на 24,1% ($P \leq 0,05$) і на 27,5% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з контролем (табл.4.3).

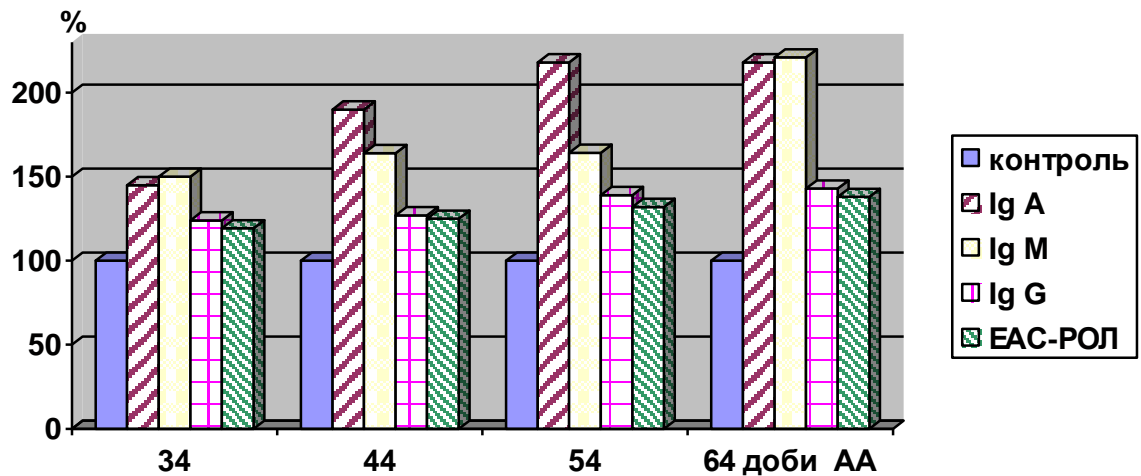


Рис.4.1. Рівень імуноглобулінів А, М, G, EAC-ПОЛ у крові морських свинок у динаміці розвитку АА (% від контролю)

У пізні періоди розвитку (на 54 і 64-у доби) експериментальної моделі хвороби надалі поступово зростає рівень Ig G на 39,6% ($P \leq 0,05$) і 43,1% ($P \leq 0,05$) проти величин інтактних тварин (рис.4.1, табл.4.3).

Одержані дані свідчать про стимулюючий вплив антигену (вакцини БЦЖ), який використовували для відтворення модельного процесу АА на гуморальну ланку імунітету. Це дає підставу стверджувати, що організм морської свинки за умов формування АА адекватно відповідає на потрапляння в нього антигенного чинника інтенсивним синтезом і утворенням захисного фактора, який спрямований на нейтралізацію алергену. Цікавим підтвердженням одержаних результатів служить порівняльна характеристика величин рівня Ig G у крові між групами тварин з АА в різні періоди його формування. Встановлено, що на 44, 54 і 64-у доби АА рівень Ig G відповідно не змінюється ($P \geq 0,05$), зростає у четвертій групі тварин на 12,5% ($P \leq 0,05$) та п'ятої на 15,3% ($P \leq 0,05$) проти групи морських свинок на 34-у добу. Водночас цей показник також підвищувався на 54 і 64-у доби АА на 9,5% ($P \leq 0,05$) і на 12,2% ($P \leq 0,05$) відповідно в порівнянні з

третьою групою (табл.4.3). Як видно з отриманих даних, найвищий ступінь активності імуноглобуліну G у крові був у п'ятої групи морських свинок з АА (на 64-у добу), що свідчить про пряму залежність часу антигенного впливу на рівень Ig G та здатність організму адекватно відповідати захисною реакцією на дію пошкоджуючого фактора.

Таблиця 4.4

Рівень В-лімфоцитів (ЕАС-РОЛ) у крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, n=130)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	В-лімфоцити (ЕАС-РОЛ) у %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	15,5 ± 1,6
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	18,5 ± 1,5 P ≤ 0,05
	44	25	19,5 ± 0,7 P ≤ 0,05
	54	25	20,5 ± 1,5 P ≤ 0,05
	64	25	21,5 ± 2,6 P ≤ 0,05
Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

Дослідження іншого показника, який характеризує стан гуморального імунітету, були В-лімфоцити (ЕАС-РОЛ), що визначали у крові морських свинок у різні періоди формування експериментального алергічного альвеоліту (34, 44, 54, 64-у доби) показало їх зростання відповідно на 19,3% (P ≤ 0,05), 25,8% (P ≤ 0,05), 32,2% (P ≤ 0,05), 38,7% (P ≤ 0,05) в порівнянні з контрольними величинами (табл.4.4). Водночас, проводячи порівняння цього показника з різними групами тварин з експериментальним АА, було встановлено, що вміст ЕАС-РОЛ у крові на 54 і 65-у доби також

підвищувався відповідно на 5,1% ($P \leq 0,05$) і на 10,3% ($P \leq 0,05$) проти цих величин 44-ої доби цієї імунологічної патології. Отримані дані свідчать про зрушення функціонального стану гуморальної ланки імунітету при АА.

4.2. Вплив корвітину на рівень імуноглобулінів А, М, G та В-лімфоцитів у крові в динаміці формування алергічного альвеоліту

Одержані дані цього підрозділу представлені в трьох таблицях (4.5-4.8) і на одному рисунку 4.2.

Таблиця 4.5

**Вплив корвітину на рівень імуноглобулінів А
у крові морських свинок за умов формування експериментального
алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=80$)**

Форма досліджу		Кількість тварин	Ig A в г/л
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$1,1 \pm 0,14$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$2,4 \pm 0,85$ $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	$1,4 \pm 0,64$ $P \geq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
<p>Примітка:</p> <p>1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.</p> <p>2. P_1 – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).</p>			

У результаті проведених експериментальних досліджень (табл.4.5) встановлено, що за умов розвитку алергічного альвеоліту відбулось

зростання рівня імуноглобулінів А у крові на 118,1% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з контрольними величинами.

Застосування корвітину у дозі 4 мг на 100 г маси тіла доочеревинно впродовж 10 днів призвело до зниження вмісту Ig А у крові на 41,6% ($P \leq 0,05$) при АА в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися впливу цього препарату (табл.4.5), що свідчить про імунокоригуючий вплив цього лікарського засобу на досліджуваний тест (рис.4.2).

Таблиця 4.6

Вплив корвітину на рівень імуноглобулінів М у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m, n=80$)

Форма досліджу		Кількість тварин	Ig M в г/л
Контроль. Інтактні морські свинки		30	1,4 ± 0,2
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	3,1 ± 0,7 $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	1,7 ± 0,69 $P \geq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
<p>Примітка:</p> <p>1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.</p> <p>2. P₁ – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).</p>			

У досліджах показано (табл.4.6) зростання вмісту імуноглобулінів М в крові на 121,4% ($P \leq 0,05$) при експериментальному алергічному альвеоліті в порівнянні з величинами інтактних тварин. Використання корвітину спричинило зниження рівня Ig М на 45,1% ($P \leq 0,05$) проти аналогічних показників груп морських свинок з АА, які не піддавалися впливу даного

препарату, що, у свою чергу, вказує на доцільність його призначення та позитивний ефект (рис.4.2). Експериментальний алергічний альвеоліт (табл.4.7) супроводжується зростанням рівня імуноглобулінів G у крові на 43,1% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з контролем, що свідчить про стимуляцію гуморальної ланки імунітету.

Таблиця 4.7

Вплив корвітину на рівень імуноглобулінів G у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m, n=80$)

Форма досліджу		Кількість тварин	Ig G в г/л
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$5,8 \pm 0,5$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$8,3 \pm 2,0$ $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	$6,1 \pm 1,4$ $P \geq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
<p>Примітка:</p> <p>1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.</p> <p>2. P₁ – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).</p>			

Призначення корвітину викликало зниження вмісту імуноглобулінів G у крові на 26,5% ($P \leq 0,05$) проти групи тварин з АА, яким не застосовувався цей препарат (рис.4.2., табл.4.7).

У досліджах встановлено (табл.4.8), що за умов розвитку алергічного альвеоліту відбувається стимуляція гуморального імунітету, яка проявлялась зростанням вмісту В-лімфоцитів на 38,7% ($P \leq 0,05$) у порівнянні з показниками контрольних величин. Застосування корвітину (рис.4.2) зумовило падіння рівня В-лімфоцитів у крові на 27,4% ($P \leq 0,05$) проти групи морських свинок з АА, яким не використовували цей препарат. Це дає підґрунтя стверджувати про його коригуючу дію на ЕАС-РОЛ в крові при АА.

Таблиця 4.8

Вплив корвітину на вміст В-лімфоцитів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту

($M \pm m, n=80$)

Форма дослідження		Кількість морських свинок	В-лімфоцити у %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$15,5 \pm 1,6$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$21,5 \pm 2,6$ $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	$15,6 \pm 2,5$ $P \geq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
<p>Примітка:</p> <p>1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі (до лікування)</p> <p>2. P_1 – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).</p>			

Таким чином, під час формування експериментального алергічного альвеоліту спостерігалось підвищення рівня імуноглобулінів А, М, G та В-лімфоцитів у крові, що свідчить про порушення функціонування гуморальної ланки імунної системи. Застосування корвітину спричинило зниження вмісту імуноглобулінів А, М, G та В-лімфоцитів у крові при АА, що дає можливість стверджувати про його коригуючий вплив на досліджувані показники та доцільність подальшого вивчення, у тому числі в клініці внутрішніх хвороб.

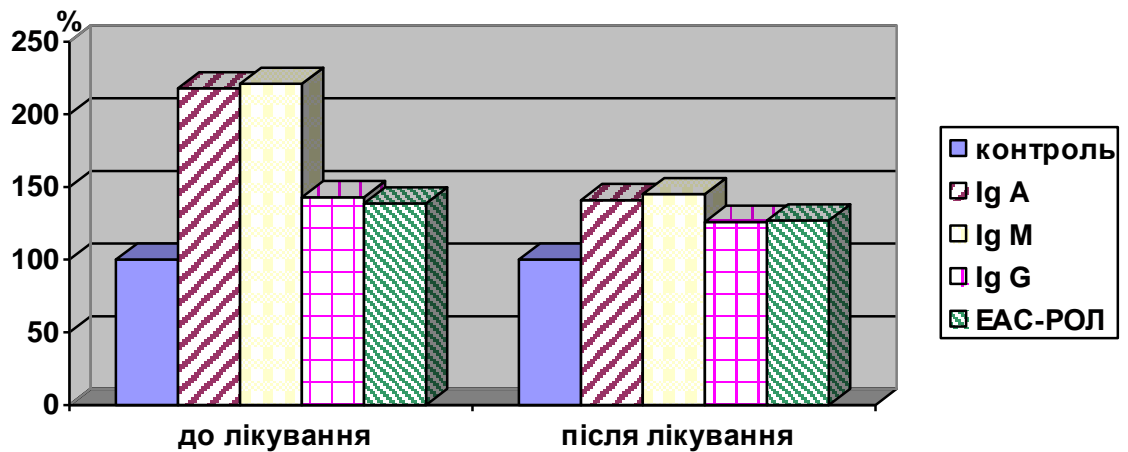


Рис.4.2. Вплив корвітину на рівень імуноглобулінів А, М, G і EAC-ПОЛ у крові морських свинок при АА

Висновки

1. Експериментальний алергічний альвеоліт характеризується стимуляцією гуморального імунітету на усіх етапах його формування (34, 44, 54 і 64-ї доби) з найвищим ступенем вираження на 64-у добу, яка проявлялась високим рівнем імуноглобулінів А, М, G та вмістом В-лімфоцитів у крові.

2. Застосування корвітину морським свинкам з алергічним альвеолітом призводило до зниження вмісту імуноглобулінів А, М, G та В-лімфоцитів у крові, що вказує на його позитивний коригуючий ефект.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в наукових працях [80, 173].

1. Колішецька М. А. Характеристика окремих компонентів гуморального імунітету крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту і корекція їх порушень корвітином / М. А. Колішецька // Одеський медичний журнал. – 2008. - №6 (110). – С.13-14.

2. Регеда М. С. Рівень імуноглобулінів А і М у крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх змін корвітином / М. С. Регеда, М. А. Колішецька // Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я: III Міжнародна науково-практична конференція, 26-27 березня 2009 року: тези доповідей. – Луганськ, 2009. – С.73.

РОЗДІЛ 5
 ЗМІНИ РІВНЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ
 ТА КОМПЛЕМЕНТАРНОЇ АКТИВНОСТІ СИРОВАТКИ КРОВІ
 В ДИНАМІЦІ ПЕРЕБІГУ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ
 ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ

Результати досліджень п'ятого розділу передбачають визначення імунологічних показників – концентрацію та молекулярну масу ЦК і комплементарну активність сироватки крові в інтактних тварин та за умови формування експериментального алергічного альвеоліту (на 34, 44, 54 і 64-у доби) до та після застосування корвітину.

5.1. Дослідження циркулюючих імунних комплексів і комплементарної активності сироватки крові в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Таблиця 5.1

**Рівень великих розмірів циркулюючих імунних комплексів
 у крові морських свинок у динаміці формування
 експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)**

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Великі ЦК, од.опт.щ.
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$0,048 \pm 0,006$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$0,133 \pm 0,111$ $P \leq 0,05$
	44	25	$0,123 \pm 0,097$ $P \leq 0,05$
	54	25	$0,069 \pm 0,016$ $P \leq 0,05$
	64	25	$0,049 \pm 0,001$ $P \geq 0,05$

Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.

Як видно з таблиці 5.1., у ранній період розвитку експериментального алергічного альвеоліту (на 34-у добу) великі ЦІК зростали на 177,0% в крові проти першої групи морських свинок. Пізніше на 44, 54 і 64-у доби експериментальної моделі хвороби спостерігалось також підвищення рівня великих ЦІК відповідно на 156,2% ($P \leq 0,05$), 110,4% ($P \leq 0,05$) і 43,7% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з величинами контролю (рис.5.1, табл.5.1).

Дослідження (концентрації і молекулярної маси) середніх розмірів циркулюючих імунних комплексів у крові (табл.5.2) показали поступове їх зростання в крові в залежності від тривалості введення антигену при АА. У другої та третьої групи тварин з АА виявлено підвищення рівня середніх ЦІК відповідно на 25,9% ($P \leq 0,05$) і 22,2% ($P \leq 0,05$) проти інтактних тварин (табл.5.2). Пізній період розвитку АА (на 54 та 64-у доби) призводив до ще інтенсивнішого утворення середніх ЦІК. Останні зростали в крові відповідно на 50,0% ($P \leq 0,05$) і на 59,2% ($P \leq 0,05$) при АА в порівнянні з групою здорових тварин, що свідчить про їх участь у формуванні АА та пошкоджуючий вплив на організм (рис.5.1, табл.5.2).

Таблиця 5.2

Рівень середніх розмірів циркулюючих імунних комплексів у крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Середні ЦІК, од.опт.щ.
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$0,054 \pm 0,009$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$0,068 \pm 0,005$ $P \leq 0,05$
	44	25	$0,066 \pm 0,006$ $P \leq 0,05$
	54	25	$0,081 \pm 0,007$ $P \leq 0,05$
	64	25	$0,086 \pm 0,003$ $P \leq 0,05$
Примітка. Р – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

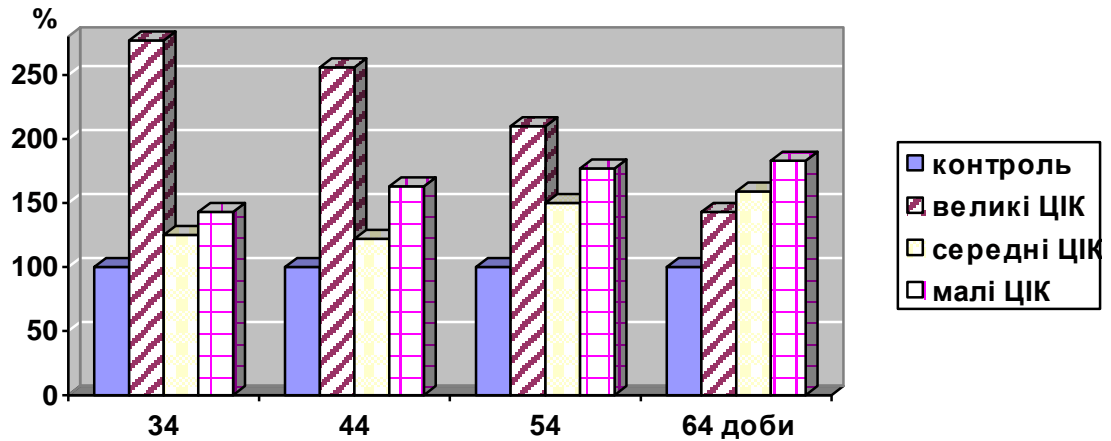


Рис.5.1. Рівень малих, середніх та великих розмірів ЦІК у крові в різні періоди розвитку алергічного альвеоліту (у % від контролю)

Вивчення концентрації малих розмірів ЦІК (табл.5.3) у крові інтактних тварин показало, що їх вміст складав $0,083 \pm 0,014$ одиниць оптичної густини. Після багаторазового введення антигену (на 34, 44, 54 і 64-у доби) зазнавали змін показники малих розмірів ЦІК.

Таблиця 5.3

Рівень малих розмірів циркулюючих імунних комплексів у крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Малі ЦІК, од.опт.щ.
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$0,083 \pm 0,014$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$0,119 \pm 0,030$ $P \leq 0,05$
	44	25	$0,136 \pm 0,004$ $P \leq 0,05$
	54	25	$0,147 \pm 0,004$ $P \leq 0,05$
	64	25	$0,152 \pm 0,006$ $P \leq 0,05$

Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.

Зокрема, концентрація малих розмірів ЦІК зросла відповідно на 43,3% ($P \leq 0,05$), 63,8% ($P \leq 0,05$), 77,1% ($P \leq 0,05$) і 83,1% ($P \leq 0,05$) при АА в порівнянні з контролем (рис.5.1), що свідчить про стимуляцію гуморального імунітету.

Вважаємо, що утворення малих ЦІК відбувається за умови більшої переваги концентрації антигену над концентрацією антитіл. Вони також погано елімінуються з організму та тривалий період персистують в циркуляції і мають пошкоджуючу дію на організм.

Дослідження комплементарної активності сироватки крові (КАСК) в інтактних морських свинок показало, що цей тест становив $70,4 \pm 1,08$ гемолітичних одиниць CH_{50} . За умови розвитку експериментального алергічного альвеоліту (табл.5.4) в різні його періоди (на 34, 44, 54 і 64-у доби) КАСК поступово знижувалась відповідно на 14,4% ($P \leq 0,05$), 16,9% ($P \leq 0,05$), 18,4% ($P \leq 0,05$) і 21,1% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з величинами контролю, що може свідчити про посилене використання компонентів комплементарної системи для зв'язування та елімінацію ЦІК з кровоплину фагоцитуючими клітинами (рис.5.2).

Проводячи порівняльну характеристику описаних результатів серед показників морських свинок в різні періоди розвитку алергічного альвеоліту, встановлено, що рівень великих розмірів ЦІК на 44, 54 і 64-у доби зростав відповідно на 7,5% ($P \leq 0,05$), 24,0% ($P \leq 0,05$) і 48,1% ($P \leq 0,05$) проти аналогічних показників на 34-у добу експерименту (рис.5.1, табл.5.1).

Водночас концентрація середніх ЦІК в крові не змінювалась ($P \leq 0,05$) у тварин третьої групи та зростала на 19,1% ($P \leq 0,05$) і на 26,4% ($P \leq 0,05$) при АА на 54-у та 64-у доби в порівнянні з раннім періодом експериментальної моделі хвороби (на 34-у добу) (табл.5.2).

Аналогічний напрям змін отримано в ці ж періоди формування АА з показниками малих ЦІК у крові. Вони зростали на 14,2% ($P \leq 0,05$), 23,5% ($P \leq 0,05$) та 27,7% ($P \leq 0,05$) проти 34-ої доби експерименту (табл.5.3).

Комплементарна активність сироватки крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту (M ± m, n=130)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	КАСК, гем.од.СН ₅₀
Контроль. Інтактні морські свинки		30	70,4 ± 1,08
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	60,2 ± 0,88 P ≤ 0,05
	44	25	58,5 ± 2,04 P ≤ 0,05
	54	25	57,4 ± 1,8 P ≤ 0,05
	64	25	55,5 ± 2,08 P ≤ 0,05
Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

Таким чином, результати проведених досліджень окремих показників імунної системи – вмісту ЦІК малих, середніх і великих розмірів та комплементарної активності сироватки крові в динаміці розвитку алергічного альвеоліту показали зростання концентрації усіх розмірів циркулюючих імунних комплексів та поступове зниження КАСК, що дає можливість стверджувати про наявність та участь одного з провідних механізмів пошкодження тканин – III типу алергічних реакцій в патогенезі цієї експериментальної моделі хвороби.

Ми думаємо, що зменшення показника гемолітичної активності сироватки крові при експериментальному алергічному альвеоліті може свідчити про посилене використання компонентів для зв'язування ЦІК з фагоцитуючими клітинами.

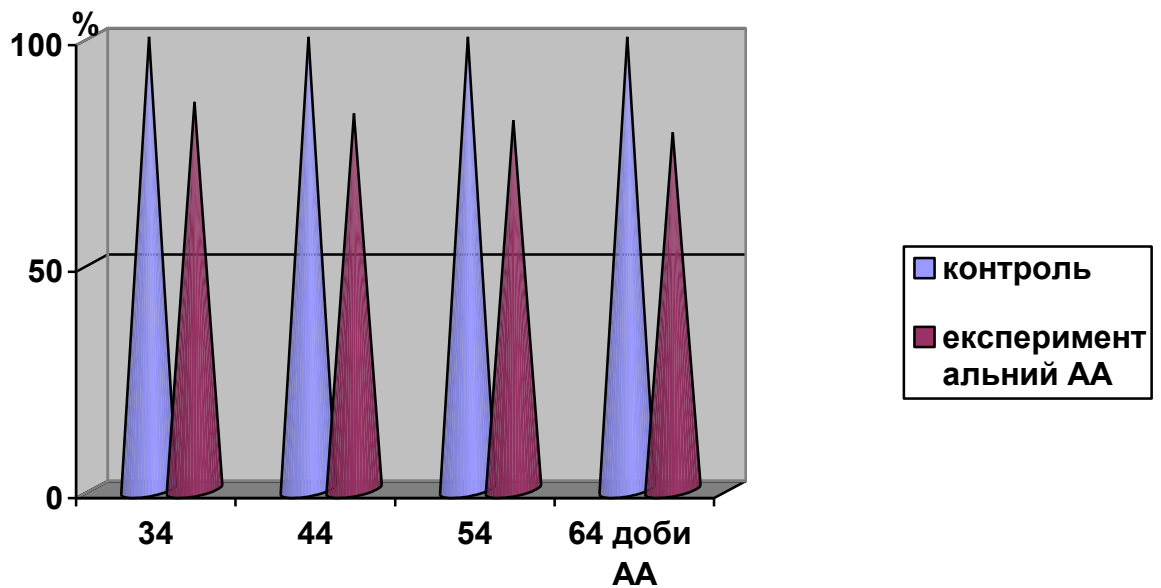


Рис.5.2. Комплементарна активність сироватки крові в різні періоди розвитку алергічного альвеоліту (% від контролю)

Одержані результати досліджень дають підставу висловити думку про те, що, очевидно, за цих умов особливо страждає кілінгова функція фагоцитів, яка сприяє накопиченню ЦІК на клітинах-мішеней, а також їх преципітації в судинному мікроциркуляторному руслі.

5.2. Вплив корвітину на рівень циркулюючих імунних комплексів та комплементарну активність сироватки крові за умов формування експериментального алергічного альвеоліту

Результати цього підрозділу роботи відображені в таблицях 5.5-5.8. Встановлено, що за умови розвитку алергічного альвеоліту (табл.5.5) концентрація великих циркулюючих імунних комплексів зростала на 43,7% ($P \leq 0,05$) і становила $0,069 \pm 0,016$ одиниць оптичної щільності проти контрольних величин $0,048 \pm 0,006$ одиниць оптичної щільності.

Після введення корвітину показники великих ЦК знижувались на 28,9% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з групою тварин, які не піддавались впливу цього препарату (рис.5.3, табл.5.5).

Таблиця 5.5

Вплив корвітину на рівень циркулюючих імунних комплексів великих розмірів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=80$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	Великі ЦК в од.опт.щ.
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$0,048 \pm 0,006$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$0,069 \pm 0,016$ $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	$0,049 \pm 0,001$ $P \geq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
<p>Примітка:</p> <p>1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.</p> <p>2. P_1 – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).</p>			

Експериментальний алергічний альвеоліт (табл.5.6) супроводжується зростанням концентрації середніх розмірів ЦК на 59,2% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з контролем, що свідчить про стимуляцію гуморального імунітету.

Застосування препарату корвітину дало можливість (табл.5.6) знизити рівень середніх ЦІК при АА на 29,0% ($P \leq 0,05$) проти групи морських свинок, яким не вводився цей лікарський засіб (рис.5.3).

Таблиця 5.6

Вплив корвітину на рівень середніх розмірів циркулюючих імунних комплексів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=80$)

Форма досліджу		Кількість тварин	Середні ЦІК в од.опт.щ.
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$0,054 \pm 0,009$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$0,086 \pm 0,003$ $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	$0,061 \pm 0,005$ $P \leq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$

Примітка:

1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.

2. P_1 – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).

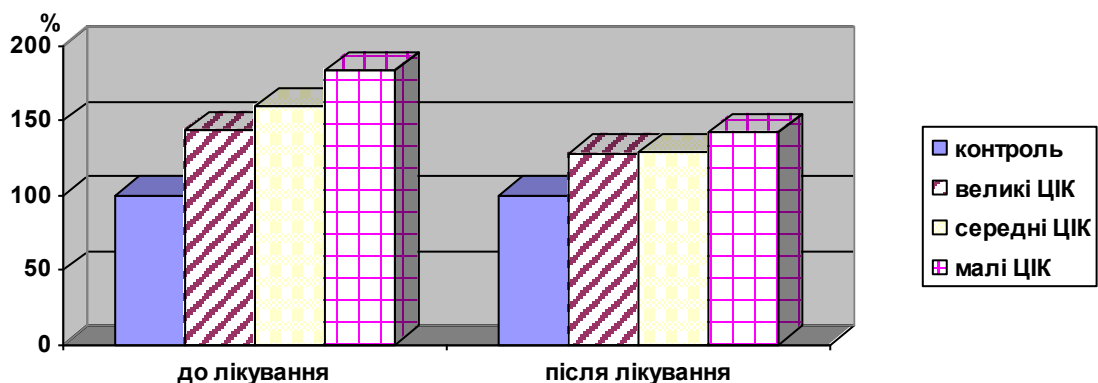


Рис.5.3. Вплив корвітину на рівень великих, середніх та малих розмірів ЦІК у крові при алергічному альвеоліті

Таблиця 5.7

Вплив корвітину на рівень малих розмірів циркулюючих імунних комплексів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=80$)

Форма досліджу		Кількість тварин	Малі ЦІК в од.опт.щ.
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$0,083 \pm 0,014$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$0,152 \pm 0,006$ $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	$0,087 \pm 0,005$ $P \geq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
<p>Примітка:</p> <p>1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.</p> <p>2. P_1 – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) у порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).</p>			

Дослідження впливу корвітину (рис.5.3) на вміст малих розмірів ЦІК у крові показав (табл.5.7) зниження їх на 42,7% ($P \leq 0,05$) при експериментальному алергічному альвеоліті в порівнянні з групою тварин, яким не вводився цей препарат, що свідчить про його імунокоригуючу дію.

В експерименті при алергічному альвеоліті встановлено (табл.5.8) зниження КАСК на 21,1% ($P \leq 0,05$) у порівнянні з показниками контрольних величин.

Застосування корвітину спричинило зростання (рис.5.4) показника комплементарної активності сироватки крові на 17,6% ($P \leq 0,05$) (табл.5.8) проти групи морських свинок, яким не вводився цей препарат.

**Вплив корвітину на комплементарну активність сироватки
крові морських свинок за умов формування
експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=80$)**

Форма досліджу		Кількість тварин	КАСК, гем.од.СН ₅₀
Контроль. Інтактні морські свинки		30	70,4 ± 1,08
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	55,5 ± 2,08 P ≤ 0,05
	Після лікування	25	65,3 ± 2,47 P ≤ 0,05 P ₁ ≤ 0,05

Примітка:

1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.

2. P₁ – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) у порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).

Отже, визначення концентрації ЦК різних розмірів та КАСК у тварин з експериментальним АА показало зростання рівня циркулюючих імунних комплексів та зниження комплементарної активності сироватки крові. Вивчення впливу корвітину на ці імунологічні тести при експериментальному алергічному альвеоліті виявило, що даний препарат знижує рівень ЦК усіх розмірів та підвищує показник гемолітичної активності сироватки крові. Це може свідчити про підвищення елімінації ЦК з кровоплину фагоцитуючими клітинами та коригуючу дію корвітину на зазначені тести.

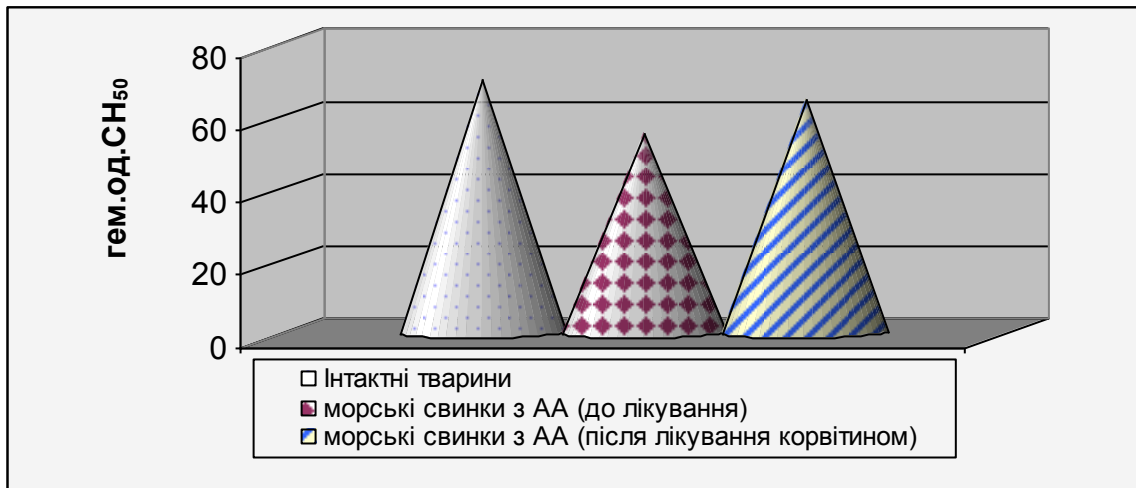


Рис.5.4. Вплив корвітину на комплементарну активність сироватки крові за умов експериментального алергічного альвеоліту

Висновки

1. За умови розвитку експериментального алергічного альвеоліту спостерігається зростання концентрації циркулюючих імунних комплексів усіх розмірів (особливо на 64-у добу, середніх та малих ЦК) та зниження комплементарної активності сироватки крові.

2. Застосування корвітину тваринам з алергічним альвеолітом спричинило зниження рівня ЦК різної молекулярної маси та підвищення КАСК.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в наукових працях [82, 174].

1. Колішецька М. А. Комплементарна активність сироватки крові в морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та її корекція корвітином / М. А. Колішецька // XII конгрес СФУЛТ, 25-28 вересня 2008 р. : тези доповідей. – Івано-Франківськ, 2008. – С.182.
2. Регеда М. С. Циркулюючі імунні комплекси в крові морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх порушень / М. С. Регеда, М. А. Колішецька // Медична гідрологія та реабілітація. – 2008. – Т. 6, №3. – С. 66 - 68.

РОЗДІЛ 6
ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
ОРГАНІЗМУ В КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ
ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ

У цьому розділі дисертації проведено дослідження окремих показників неспецифічної резистентності організму в периферичній крові інтактних тварин, а також з експериментальною моделлю хвороби до і після лікування корвітином. Таким показниками були фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, НСТ-тест без і після стимуляції, які дають можливість охарактеризувати фагоцитарну активність лейкоцитів і визначити до певної міри стан окремих ланок неспецифічної резистентності. Це дає змогу глибше зрозуміти деякі ланки патогенезу експериментального алергічного альвеоліту в контексті оцінки цих тестів з іншими, дослідженими в попередніх (четвертому і п'ятому) розділах цієї роботи.

6.1. Визначення фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, НСТ-тесту (без і після стимуляції) у динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Проведені дослідження показали, що у тварин другої та третьої групи при АА відбувається зростання фагоцитарного індексу (ФІ) в крові відповідно на 6,6% ($P \leq 0,05$) і на 27,1% ($P \leq 0,05$) проти показників контролю (табл.6.1). У пізньому періоді експерименту (54-а доба) спостерігалось подальше його підвищення на 37% ($P \leq 0,05$), а на 64-у добу виявлено, навпаки, незначне зниження ФІ в крові на 5,0% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з першою групою тварин (рис.6.1).

Цікаві результати одержані нами щодо змін активності фагоцитарного індексу в разі порівняння їх величин з різними групами морських свинок з АА в залежності від тривалості дії антигенного фактора.

Таблиця 6.1

Фагоцитарна активність лейкоцитів (фагоцитарний індекс) у периферичній крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	ФІ в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$71,8 \pm 4,6$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$76,6 \pm 2,3$ $P \leq 0,05$
	44	25	$91,3 \pm 1,9$ $P \leq 0,05$
	54	25	$98,4 \pm 1,9$ $P \leq 0,05$
	64	25	$68,2 \pm 2,4$ $P \leq 0,05$
Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

Встановлено, що на 54-у добу цієї експериментальної моделі хвороби відбулось підвищення фагоцитарного індексу в крові на 7,8% ($P \leq 0,05$), а на 64-у добу, навпаки, зниження на 25,3% ($P \leq 0,05$) проти третьої групи тварин (на 44-у добу).

Визначення фагоцитарного числа (ФЧ) у периферичній крові (табл.6.2) показало його зростання на 87,6% ($P \leq 0,05$), на 103,0% ($P \leq 0,05$) і на 120,0% ($P \leq 0,05$) відповідно у тварин другої, третьої та четвертої групи алергічного альвеоліту проти показників контрольних величин, що свідчить про стимуляцію фагоцитарної активності лейкоцитів (рис.6.1). Пізніше, на 64-у

добу експерименту, виявлено протилежні зміни ФЧ, а саме його зниження на 20,0% в порівнянні з групою інтактних тварин (рис.6.1, табл.6.2).

Дослідження НСТ-тесту (без стимуляції) у крові морських свинок (табл.6.3) при експериментальному алергічному альвеоліті показало підвищення його показників на 34, 44 і 54-у доби відповідно на 60,0% ($P \leq 0,05$), 102,8% ($P \leq 0,05$) і 104,2% ($P \leq 0,05$), а в пізній період формування цієї імунокомплексної патології (64-а доба) даний показник знаходився на рівні контрольних величин.

Таблиця 6.2

Фагоцитарна активність лейкоцитів (фагоцитарне число) у периферичній крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	ФЧ в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$6,5 \pm 1,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$12,2 \pm 3,3$ $P \leq 0,05$
	44	25	$13,2 \pm 1,7$ $P \leq 0,05$
	54	25	$14,3 \pm 1,9$ $P \leq 0,05$
	64	25	$5,2 \pm 1,4$ $P \leq 0,05$
Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

У разі проведення порівняння показників НСТ-тесту з різними групами тварин на АА виявлено, що на 54-у добу ці величини не змінювалися, а на 64-у добу суттєво знижувалися на 108,1% ($P \leq 0,05$) проти морських свинок на 44-у добу експерименту, що свідчить про зниження функціональної здатності лейкоцитів.

Проведення НСТ-тесту (після стимуляції) у периферичній крові (табл.6.4) тварин другої, третьої та четвертої групи з експериментальним АА показало підвищення його показників відповідно на 7,9% ($P \leq 0,05$), 34,2% ($P \leq 0,05$), 35,7% ($P \leq 0,05$), а на 64-у добу встановлено зворотні зміни – зниження цього показника на 6,9% ($P \leq 0,05$) проти контрольних величин (рис.6.1). Проводячи порівняння даних НСТ-тесту (після стимуляції) між групами тварин з АА виявлено, що на 54-у добу експерименту вони не змінювалися, а на 64-у добу цього алергічного процесу знижувалися на 44,3% ($P \leq 0,05$) проти показників третьої групи морських свинок (на 44-у добу).

Таблиця 6.3

НСТ-тест (без стимуляції) у периферичній крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, $n=130$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	НСТ (без стимуляції), у %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$7,0 \pm 1,19$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$11,2 \pm 3,4$ $P \leq 0,05$
	44	25	$14,2 \pm 1,8$ $P \leq 0,05$
	54	25	$14,3 \pm 2,2$ $P \leq 0,05$
	64	25	$6,8 \pm 1,0$ $P \geq 0,05$
Примітка. Р – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

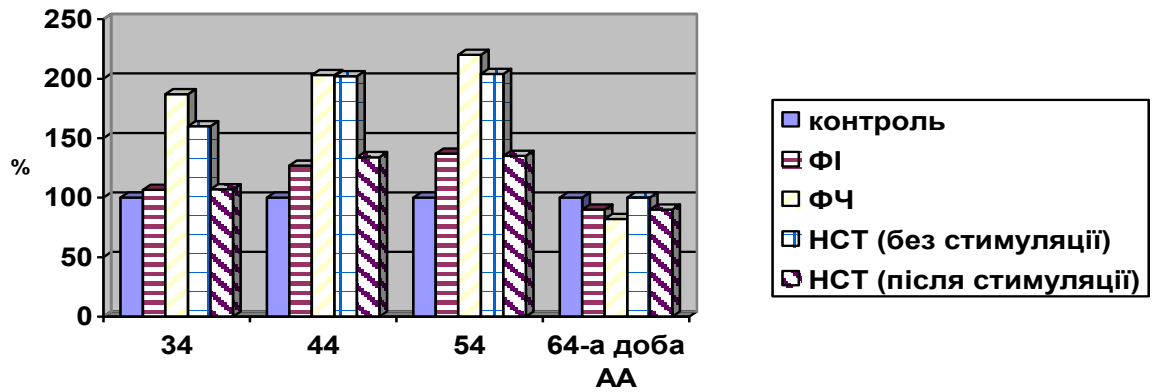


Рис.6.1. Рівень фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, НСТ-тесту (до і після стимуляції) у периферичній крові морських свинок в різні періоди розвитку алергічного альвеоліту (у % від контролю)

Таблиця 6.4

НСТ-тест (після стимуляції) у периферичній крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту (M ± m, n=130)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	НСТ (після стимуляції), у %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	53,1 ± 6,0
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	57,3 ± 3,5 P ≤ 0,05
	44	25	71,3 ± 2,4 P ≤ 0,05
	54	25	72,1 ± 2,6 P ≤ 0,05
	64	25	49,4 ± 2,0 P ≤ 0,05
Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

Одержані результати досліджень показують, що на 34-у, 44-у і 54-у доби алергічного альвеоліту спостерігається зростання фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу і рівня НСТ-тесту в периферичній крові, а у пізній період його формування (на 64-у добу) – зниження, що свідчить про

початкову активізацію, а згодом виснаження фагоцитарної активності лейкоцитів. Властиво у п'ятої групи тварин вияляється недостатність фагоцитарної системи, що служить сприятливим фактором для тривалої циркуляції у кров'яному руслі ЦК та їх пошкоджуючого впливу на організм і організм в цілому при АА. Очевидно, за таких умов може відбуватися прогресування алергічного процесу, розвиток різноманітних ускладнень, що затрудняє процес одужання та прогноз.

6.2. Вплив корвітину на рівень фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, НСТ-тесту в периферичній крові тварин за умов розвитку алергічного альвеоліту

Таблиця 6.5

Вплив корвітину на рівень фагоцитарного індексу в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту

($M \pm m$, n=80)

Форма досліджу		Кількість тварин	ФІ в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	71,8 ± 4,6
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	68,2 ± 2,4 P ≤ 0,05
	Після лікування	25	78,2 ± 4,94 P ≤ 0,05 P ₁ ≤ 0,05
<p>Примітка:</p> <p>1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.</p> <p>2. P₁ – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) у порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).</p>			

У пізній період розвитку (на 64-у добу) експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) спостерігається зниження фагоцитарного індексу на 5,0% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з контролем (табл.6.5), що свідчить про пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів. Застосування корвітину спричинило зростання ФІ на 14,6% ($P \leq 0,05$) проти показників групи морських свинок, яким не вводився цей препарат.

Нами встановлено, що у пізній період розвитку АА (на 64-у добу) в периферичній крові морських свинок (табл.6.6) знижується рівень фагоцитарного числа на 20,0% ($P \leq 0,05$) при алергічному альвеоліті до лікування в порівнянні з величинами контролю.

Таблиця 6.6

Вплив корвітину на рівень фагоцитарного числа у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m, n=80$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ФЧ у %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$6,5 \pm 1,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$5,2 \pm 1,4$ $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	$6,1 \pm 1,7$ $P \geq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
Примітка:			
1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			
2. P ₁ – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) у порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).			

Використання корвітину з лікувальною метою зумовило підвищення на 17,3% ($P \leq 0,05$) фагоцитарного числа в крові проти величин групи тварин з АА, які не піддавалися впливу цього препарату (табл.6.6).

Як видно з таблиці 6.7, експериментальний алергічний альвеоліт (на 64-у добу) не викликав достовірних змін рівня НСТ-тесту (без стимуляції) в порівнянні з контролем. Лікування корвітином призвело до зростання показників НСТ-тесту на 20,5% ($P \leq 0,05$) проти групи морських свинок, яким не застосовувався цей лікарський засіб. Це свідчить про його коригуючий вплив на цей тест за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту.

Таблиця 6.7

Вплив корвітину на рівень НСТ-тесту (без стимуляції) у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m, n=80$)

Форма дослідження		Кількість тварин	НСТ-тест (без стимуляції) в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$7,0 \pm 1,19$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$6,8 \pm 1,0$ $P \geq 0,05$
	Після лікування	25	$8,2 \pm 1,05$ $P \leq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
Примітка:			
1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			
2. P_1 – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) у порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).			

Визначення НСТ-тесту (після стимуляції) у крові при АА (на 64-у добу) показало зниження його рівня на 6,9% ($P \leq 0,05$) проти величин контрольної групи тварин (табл.6.8). Після використання корвітину показник НСТ-тесту (табл.6.8) у крові зріс на 5,6% ($P \leq 0,05$) у порівнянні з групою морських свинок з АА, яким не вводився цей препарат, що дає підставу стверджувати про позитивний його вплив на рівень НСТ-тесту.

Таким чином, проведені дослідження показали, що використання корвітину морським свинкам за умов формування алергічного альвеоліту спричиняє коригуючу дію на окремі показники фагоцитарної активності лейкоцитів (ФЧ, ФІ, НСТ-тест).

Таблиця 6.8

Вплив корвітину на рівень НСТ-тесту (після стимуляції) у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=80$)

Форма досліджу		Кількість тварин	НСТ-тест (після стимуляції) в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$53,1 \pm 6,0$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$49,4 \pm 2,0$ $P \geq 0,05$
	Після лікування	25	$52,2 \pm 2,5$ $P \geq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$

Примітка:

1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.

2. P_1 – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) у порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).

Висновки

1. Експериментальний алергічний альвеоліт (на 34, 44, 54-у доби) викликає зростання фагоцитарної активності лейкоцитів, яке проявляється підвищенням рівня фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, НСТ-тесту (без і після стимуляції) у периферичній крові морських свинок.
2. На 64-у добу експерименту, навпаки, спостерігається зниження рівня ФІ, ФЧ, НСТ-тесту у крові за умов формування алергічного альвеоліту.
3. Застосування корвітину спричиняє коригуючий вплив на показники фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу та НСТ-тесту (їх підвищення) у периферичній крові тварин при АА.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в наукових працях [83, 176].

1. Кресюн В. Й. Особливості фагоцитарної активності лейкоцитів за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту на різних етапах формування та корекція його корвітином / В. Й. Кресюн, М. А. Колішецька // Досягнення біології та медицини. – 2008. - №2 (12). – С. 80 - 82.
2. Регеда М. С. НСТ-тест, як один з показників функціонального стану лейкоцитів при експериментальному алергічному альвеоліті в різні періоди розвитку та корекція його порушень / М. С. Регеда, М. А. Колішецька // Сучасні наукові дослідження-2008: всеукраїнська науково-практична конференція, 29-30 листопада 2008 року: збірник матеріалів. – Миколаїв, 2008. – Т. II. – С. 96 - 98.

РОЗДІЛ 7

**ЗРУШЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ПОШКОДЖЕННЯ НЕЙТРОФІЛІВ ТА
ЛІМФОЦИТІВ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК У
ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА
ЇХ КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ**

У цьому розділі дисертації висвітлені питання, які стосуються впливу корвітину на показники пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту.

7.1. Характеристика показників пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові морських свинок на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку алергічного альвеоліту

Таблиця 7.1

**Показник пошкодження нейтрофілів у периферичній крові
морських свинок у динаміці формування
експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)**

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	ППН, в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$0,05 \pm 0,009$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$0,07 \pm 0,001$ $P \leq 0,05$
	44	25	$0,13 \pm 0,013$ $P \leq 0,05$
	54	25	$0,29 \pm 0,022$ $P \leq 0,05$
	64	25	$0,07 \pm 0,001$ $P \leq 0,05$

Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.

Дослідження показника пошкодження нейтрофілів у тварин другої та третьої групи при АА показано (табл.7.1) зростання його відповідно на 40,0% ($P \leq 0,05$) і 160,0% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з контролем. Пізніше на 54-у добу алергічного альвеоліту цей показник і надалі прогресивно зростав на 480% ($P \leq 0,001$) проти величин контрольної групи. У пізній період формування алергічного альвеоліту (64-а доба) утримується незначне підвищення ППН на 40,0% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з тваринами першої групи (табл.7.1). Було проведено порівняння результатів цього показника між різними групами морських свинок з експериментальним АА в різні його періоди. Встановлено, що на 44-у і 54-у доби експерименту ППН підвищувався відповідно на 85,7% ($P \leq 0,05$) і 385,7% ($P \leq 0,001$) проти групи тварин на 34-у добу АА (табл.7.1). На 64-у добу цієї імунотоксичної патології ППН не зазнав достовірних змін ($P \geq 0,05$) в порівнянні з другою групою тварин (на 34-у добу) та зростав на 46,2% ($P \leq 0,05$) і 79,4% ($P \leq 0,05$) проти морських свинок з АА відповідно на 44 і 54-у доби (табл.7.1).

Таблиця 7.2

**Показник пошкодження лімфоцитів у периферичній крові
морських свинок у динаміці формування експериментального
алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=130$)**

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	ППН, в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$0,03 \pm 0,005$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	25	$0,06 \pm 0,0014$ $P \leq 0,05$
	44	25	$0,06 \pm 0,008$ $P \leq 0,05$
	54	25	$0,07 \pm 0,001$ $P \leq 0,05$
	64	25	$0,07 \pm 0,001$ $P \leq 0,05$
Примітка. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			

Результати досліджень іншого тесту показника пошкодження лімфоцитів (табл.7.2) показали, що у ранній період розвитку (на 34-у і 44-у доби) алергічного альвеоліту спостерігалось його зростання у периферичній крові на 100,0% ($P \leq 0,05$) в обох випадках в порівнянні з контрольними величинами.

Дослідження ППЛ на 54-у і 64-у доби експерименту дало змогу встановити і надалі однонаправленість його змін у крові. Цей показник був підвищений відповідно на 133,2% ($P \leq 0,05$) і на 133,3% ($P \leq 0,05$) проти контролю (табл.7.2).

Особливої уваги заслуговують показники пошкодження лімфоцитів у крові при порівнянні їх результатів між різними групами тварин з експериментальним АА. Так, на 54-у і 64-у доби алергічного альвеоліту спостерігається підвищення показника пошкодження лімфоцитів (табл.7.2) відповідно на 16,7% ($P \leq 0,05$) і 16,8% ($P \leq 0,05$) в порівнянні з другою групою тварин (на 34-у добу).

Таким чином, визначення показників пошкодження нейтрофілів та лімфоцитів показало їх зростання у периферичній крові всіх досліджуваних груп морських свинок за умов розвитку алергічного альвеоліту. Проте максимальні величини цих показників спостерігалися у найпізніші терміни формування алергічного альвеоліту, що свідчить про суттєвий вплив різних періодів АА на ППН і ППЛ.

7.2. Вплив корвітину на показники пошкодження нейтрофілів та лімфоцитів у периферичній крові за умов розвитку алергічного альвеоліту

Результати досліджень показали зростання показника пошкодження нейтрофілів (ППН) при АА на 40,0% ($P \leq 0,05$) при порівнянні з контрольними величинами (табл.7.3).

Застосування корвітину призвело до зниження ППН на 28,5% ($P \leq 0,05$) в крові проти групи морських свинок з АА, яким не вводився цей препарат, що свідчить про його позитивну дію на досліджуваний показник (табл.7.3).

Таблиця 7.3

Вплив корвітину на показник пошкодження нейтрофілів у периферичній крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=80$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ППН в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$0,05 \pm 0,009$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$0,07 \pm 0,001$ $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	$0,05 \pm 0,001$ $P \geq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
Примітка:			
1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.			
2. P ₁ – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) у порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).			

Встановлено, що показник пошкодження лімфоцитів у периферичній крові зростав на 133,2% ($P \leq 0,05$) за умов розвитку АА (табл.7.4.) в порівнянні з контролем. Використання корвітину спричинило зниження ППН на 28,3% ($P \leq 0,05$) проти групи тварин з цією експериментальною моделлю хвороби, яким не проводилася фармакологічна корекція.

Одержані дані дозволяють стверджувати про позитивний коригуючий вплив препарату корвітину на показники пошкодження нейтрофілів лімфоцитів при експериментальному алергічному альвеоліті.

Таблиця 7.4

Вплив корвітину на показник пошкодження лімфоцитів у периферичній крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=80$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ППЛ в %
Контроль. Інтактні морські свинки		30	$0,03 \pm 0,005$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	25	$0,07 \pm 0,001$ $P \leq 0,05$
	Після лікування	25	$0,05 \pm 0,001$ $P \leq 0,05$ $P_1 \leq 0,05$
<p>Примітка:</p> <p>1. P – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту в порівнянні з результатами у контрольній групі.</p> <p>2. P_1 – достовірність різниці показників експериментального алергічного альвеоліту (до лікування) у порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування корвітином).</p>			

Висновки

1. Алергічний альвеоліт супроводжується підвищенням показників пошкодження лімфоцитів і нейтрофілів у периферичній крові в усіх групах тварин, з найбільшим ступенем вираження у пізній період розвитку цієї експериментальної моделі хвороби.

2. Застосування корвітину призвело до зниження ППН і ППЛ в крові за умов розвитку алергічного альвеоліту

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в науковій праці [83].

1. Кресюн В. Й. Особливості фагоцитарної активності лейкоцитів за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту на різних етапах формування та корекція його корвітином / В. Й. Кресюн, М. А. Колішецька // Досягнення біології та медицини. – 2008. - №2 (12). – С. 80 - 83.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

До інтерстиціальної патології легень належить велика група різноманітних захворювань за етіологією та механізмами розвитку, загальними ознаками яких є запалення, дезорганізація альвеол і міжальвеолярних щілин, які здебільшого в кінцевому результаті спричиняють розвиток легеневого фіброзу. Одним з найбільш розповсюджених, проте маловивчених захворювань цієї групи є екзогенний алергічний альвеоліт.

На сьогодні екзогенний алергічний альвеоліт розглядається як група захворювань, яка характеризується розвитком дифузного запалення легеневої тканини з утворенням в ній гранульом, які виникають внаслідок повторної інгаляції екзогенних алергенів [188].

За останні роки розповсюдженість алергічних альвеолітів значно збільшилась і досягає 42 на 10000 загального населення і пояснюється зростаючою екологічною агресією, впливом шкідливих виробничих чинників, широким застосуванням різноманітних лікарських засобів та харчових добавок. Це захворювання не є надто рідкісним, проте виявити і поставити правильний діагноз алергічного альвеоліту є досить важко, особливо на амбулаторному етапі. Проблеми з діагностикою цієї патології виникають з різних причин. Насамперед, це те, що практичні лікарі погано ознайомлені з цим захворюванням. Крім цього, клінічні ознаки алергічних альвеолітів подібні до симптомів гострих респіраторних захворювань, бактеріальних пневмоній, хронічного обструктивного бронхіту, бронхіальної астми. Це досить часто призводить до того, що несвоєчасно припиняється чи усувається контакт хворого з етіологічним агентом. Помилки в діагностиці виникають також через те, що під час проведення лабораторних, функціональних та інструментальних методів дослідження одержують неспецифічні для цього захворювання результати. Властиво ці фактори і

умови здебільшого спричиняють неправильну діагностику і відповідно лікарі призначають неадекватну терапію.

На сьогодні не до кінця з'ясованим залишається питання, які стосуються ролі і особливостей зрушень функціонального стану клітинного і гуморального імунітету та неспецифічної резистентності організму в механізмах розвитку алергічного альвеоліту в експерименті, особливо в динаміці його формування (на 34, 44, 54 і 64-у доби). Надзвичайно перспективним напрямком у плані корекції імунних порушень при цьому імунокомплексному захворюванні є використання біофлавоноїдів, зокрема корвітину, який має імуномодулюючі, протизапальні, протинабрякові, антигістамінні та антиоксидантні ефекти [50, 104, 147].

У доступній літературі нами не знайдено жодної наукової роботи з приводу того, як впливає корвітин на показники гуморального і клітинного імунітету та неспецифічної резистентності організму за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту.

Вищевикладене свідчить про актуальність проблеми і необхідність проведення подальших досліджень.

Відомо, що при хронічному запальному процесі у бронхолегеновому апараті імунна система, що відіграє захисну роль в організмі, ушкоджується і втрачає свої первинні функції. При цьому слід особливо виділити несприятливий вплив факторів зовнішнього середовища, які призводять до формування патологічного процесу і дисбалансу імунного гомеостазу. Для виявлення патологічних відхилень і ступеня їх вираженості використовують перелік імунологічних показників, які допомагають тестувати стан основних ланцюгів імунітету: клітинного, гуморального, фагоцитарного. Вважається, що ураження того чи іншого ланцюга визначають індивідуальні відмінності порушень імунного статусу, що обумовлює клінічний поліморфізм захворювань органів дихання [111]. Тому першим етапом нашої наукової роботи було вивчення показників клітинного імунітету (Т-лімфоцитів, теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів в крові

морських свинок) в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту до та після застосування корвітину.

У ранніх та пізніх періодах формування експериментального АА встановлено зниження вмісту Т-лімфоцитів у крові ($P \leq 0,05$) проти контрольних величин, що свідчить про пригнічення клітинного імунітету.

Важливе значення для правильного оцінювання стану клітинного імунітету має дослідження теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові.

Нами встановлено, що тривалість алергічного альвеоліту суттєво впливає на рівень Т-р-Е-РОЛ у крові за умов формування цього захворювання. Так, на початку розвитку експериментального АА (на 34-у добу) спостерігається незначне зниження вмісту теофілінрезистентних субпопуляцій Е-РОЛ у крові ($P \leq 0,05$) в порівнянні з контролем.

У тварин третьої та четвертої груп виявлено подальше зниження Т-р-Е-РОЛ ($P \leq 0,05$). Найнижчі цифрові величини були в п'ятій групі морських свинок з найтривалішим періодом розвитку АА, які знижувалися ($P < 0,05$) проти групи інтактних тварин.

Отже, як показують одержані результати в усіх групах морських свинок з експериментальним АА (тривалістю хвороби від 34 до 64 діб) спостерігається поступове зниження теофілінрезистентних Т-лімфоцитів у крові, що може вказувати на виснаження клітинного імунітету, причому воно найбільш виражене на пізніх етапах цієї експериментальної моделі хвороби.

Суттєвим доповненням для комплексної оцінки клітинної ланки імунітету служить визначення теофілінчутливих субпопуляцій Е-РОЛ у крові.

Встановлено, що у тварин другої, третьої та четвертої груп відбулось поступове зниження Т-ч-Е-РОЛ ($P < 0,05$) у порівнянні з величинами контрольної групи, що свідчить про порушення функціонування імунної системи при АА.

Ці дані дозволяють зробити висновок про те, що експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується пригніченням клітинного імунітету у всіх досліджуваних групах тварин з найбільшим ступенем вираження його на 64-у добу.

Використання корвітину спричинило підвищення вмісту Е-РОЛ, теофілінрезистентних і теофілінчутливих субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові ($P < 0,05$) проти групи морських свинок з АА до лікування, що свідчить про імунокоригуючий вплив цього препарату на зазначені тести.

Таким чином, як показують отримані дані, препарат корвітину має коригуючу дію на досліджувані показники клітинного імунітету. Це дає можливість стверджувати про доцільність його подальших як експериментальних, так і клінічних досліджень. У разі отримання застосовувати в пульмонологічній та алергологічній клініках для лікування хворих з екзогенним алергічним альвеолітом.

Аналогічні до наших результати раніше одержав Регеда М.С. [157]. Встановлено зниження Т-лімфоцитів, Т-хелперів і Т-супресорів в крові хворих на хронічний перебіг екзогенного алергічного альвеоліту пташників за стажем роботи на птахофабриці від 1 до 20 років. Інші автори [70, 71, 72, 73, 74, 75, 225, 226, 227, 228] також виявили наявність у тварин з АА клітинного імунодефіциту, проте жоден із вищезгаданих науковців не досліджував вплив препарату корвітину на показники імунітету в процесі формування алергічного альвеоліту (на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби).

Лук'янчук В.Д., Садовник О.В. (2007) [89] встановили, що корвітин має антиоксидантний і церебропротекторний ефект та його доцільно застосовувати при травматичній хворобі головного мозку.

Біофлавоноїд кверцетин, який має виразну антиоксидантну активність також спроможний посилювати процеси детоксикації, водночас стимулюючи імунні реакції в організмі [201, 224]. Використання кверцетину як ключового компонента комбінованої фармакотерапії для хворих на прооперований рак сечового міхура показало його позитивну дію [90, 185, 186, 316].

Огляд медичної літератури з проблеми вивчення дії корвітину на показники імуноглобулінів в крові при алергічному альвеоліті як в експерименті, так і в клініці, показав, що з цього питання немає жодних публікацій за останні двадцять років. Тому нам було цікаво провести дослідження власне такого аспекту за умов експериментального АА в динаміці його формування, зокрема визначення рівня імуноглобулінів А, М, G, В-лімфоцитів в крові на 34, 44, 54 і 64-у доби до та після застосування препарату корвітину.

У роботі встановлено, що рівень імуноглобулінів А зростав у тварин другої та третьої груп при експериментальній моделі хвороби ($P \leq 0,05$), а у більш пізні етапи (на 54 і 64-у доби) її формування виявлено подальше підвищення цього тесту ($P \leq 0,05$) проти групи інтактних тварин, що свідчить очевидно про активізацію синтезу імуноглобулінів А зокрема, та гуморального імунітету в цілому.

Визначення іншого показника гуморального імунітету – імуноглобуліну М в крові в залежності від тривалості дії антигену показало його зростання ($P \leq 0,05$) у ранній період у тварин другої та третьої групи та подальше підвищення цього тесту ($P \leq 0,001$) спостерігалось у пізній період експерименту, на 54 і 64-у доби, проти показників контрольних величин.

Таким чином, різні періоди формування експериментальної моделі хвороби суттєво впливають на досліджувані показники в крові, які зростають і досягають найвищих величин у найпізніший термін (64-а доба) алергічного альвеоліту.

Важливим доповненням для більш глибокої та всебічної характеристики стану гуморального імунітету є визначення у крові тварин при АА не тільки рівня Ig А, М, але й іншого показника – імуноглобуліну G.

На всіх етапах формування АА підвищується рівень Ig G у крові ($P \leq 0,05$), досягаючи найвищих величин у морських свинок п'ятої групи з АА (на 64-у добу) в порівнянні з контролем, що свідчить про пряму залежність

часу антигенного впливу на рівень Ig G та здатність організму адекватно відповідати захисною реакцією на дію пошкоджуючого фактора.

У своїй роботі подібні результати раніше одержав [157], який виявив підвищення вмісту імуноглобулінів А, М і G у крові пташників, хворих на АА, зі стажем роботи 10-15 років на птахофабриці.

Дослідження іншого показника, який характеризує стан гуморального імунітету, були В-лімфоцити (ЕАС-РОЛ), що визначали у крові морських свинок у різні періоди формування експериментального алергічного альвеоліту (34, 44, 54, 64-у доби) показало їх зростання ($P \leq 0,05$) в порівнянні з контрольними величинами. Отримані дані свідчать про стимуляцію гуморальної ланки імунітету при АА.

Аналогічні дані до наших, збільшення вмісту В-лімфоцитів у крові в експерименті в інші періоди розвитку алергічного альвеоліту на 14, 24, 40 і 60-у доби, одержали [70, 75, 225, 227], проте зазначені автори крім цього досліджували коригуючий вплив антиоксидантів альфа-токоферолу ацетату і тіотріазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем у легенях, нирках, печінці.

Нами в роботі з лікувальною метою використовувався кверцетин, із класу біофлавоноїдів, який володіє антигістамінною дією, блокуючи вироблення гістаміну, серотоніну та лейкотрієнів, протизапальним та протинабряковим впливом, антиоксидантною дією, імуностимулюючими властивостями. Він стабілізує клітинні мембрани, знижує проникність капілярів, блокує вільні радикали як ендогенного, так і екзогенного походження, гальмує процес старіння шкіри, рогівки, міокарда [4, 46, 47, 48, 49].

Таким чином, під час формування експериментального алергічного альвеоліту нами спостерігалось підвищення рівня імуноглобулінів А, М, G та В-лімфоцитів у крові, що свідчить про порушення функціонування гуморальної ланки імунної системи. Застосування корвітину спричинило зниження вмісту імуноглобулінів А, М, G та В-лімфоцитів ($P \leq 0,05$) у крові

при АА, що дає можливість стверджувати про його коригуючий вплив на досліджувані показники та доцільність подальшого вивчення, у тому числі в клініці внутрішніх хвороб.

З літератури відомо, що імунні комплекси відіграють важливу роль у патогенезі алергічних, аутоімунних, онкологічних, інфекційних та інших захворювань, що послужило основою для розробки методів визначення ІК у біологічних рідинах, у тому числі в крові. Такі утворення одержали назву “циркулюючі імунні комплекси” (ЦІК) [223].

Утворення імунних комплексів (ІК) – один з первинних актів імунної реакції організму. Цей фізіологічний процес перманентно перебігає в організмі і скерований на підтримку гомеостазу. В нормі ІК піддаються фагоцитозу, який підсилюється системою комплементу. Імунний комплекс впливає на функцію лімфоцитів, макрофагів і таким чином приймає участь у регуляції імунної відповіді. Концентрація ІК залежить від ступеня антигенного навантаження, стану системи комплементу і фагоцитуючих клітин, а також від багатьох інших причин [223].

Результати проведених досліджень показали, що в ранній період розвитку експериментального алергічного альвеоліту (на 34-у добу) показники великих ЦІК зростали в крові проти першої групи морських свинок. Пізніше на 44, 54 і 64-у доби цієї експериментальної моделі хвороби спостерігалось подальше підвищення рівня великих ЦІК ($P \leq 0,05$) у порівнянні з величинами контролю.

Дослідження (концентрації і молекулярної маси) середніх розмірів циркулюючих імунних комплексів у крові показали поступове їх зростання в крові в залежності від тривалості введення антигену при АА. У другій, третій, четвертій та п'ятій груп тварин з АА виявлено підвищення рівня середніх ЦІК ($P \leq 0,05$) проти інтактних тварин, що свідчить про їх участь у формуванні АА та пошкоджуючий вплив на організм.

Вивчення концентрації малих розмірів ЦІК у крові тварин після багаторазового введення антигену (на 34, 44, 54 і 64-у доби) показало їх

зростання при АА в порівнянні з контролем, що свідчить про стимуляцію гуморального імунітету.

Вважаємо, що утворення малих ЦК відбувається за умови більшої переваги концентрації антигену над концентрацією антитіл. Вони також погано елімінуються з організму та тривалий період персистують у циркуляції і мають пошкоджуючу дію на організм.

Ряд авторів [70, 71, 73, 157, 228, 229] спостерігали, як в експерименті у тварин на 14, 24, 40 і 60-у доби формування алергічного альвеоліту, так і в клініці у хворих пташників зі стажем роботи 10-20 років на птахофабриці, підвищення рівня малих та середніх розмірів циркулюючих імунних комплексів у крові та вивчали вплив на них препаратів тіотріазоліну і альфа-токоферолу ацетату. Разом з тим ніхто з названих науковців не з'ясував дію корвітину на рівень ЦК в крові в динаміці (на 34, 44, 54, 64-у доби) формування цієї імунокомплексної патології.

Дослідження комплементарної активності сироватки крові (КАСК) за умови розвитку експериментального алергічного альвеоліту в різні його періоди (на 34, 44, 54 і 64-у доби) показало її поступове зниження ($P \leq 0,05$) в порівнянні з величинами контролю, що може свідчити про посилене використання компонентів комплементарної системи для зв'язування та елімінацію ЦК з кровоплину фагоцитуючими клітинами.

З літератури відомо, що [157] встановив у хворих пташників зі стажем роботи 1-10 років на птахофабриці при екзогенному алергічному альвеоліті спочатку підвищення КАСК, а згодом зниження її активності у крові у пацієнтів з більшим стажем роботи (11-20 років).

Таким чином, результати проведених нами досліджень окремих показників імунної системи – вмісту ЦК малих, середніх і великих розмірів та комплементарної активності сироватки крові в динаміці розвитку алергічного альвеоліту виявили зростання концентрації усіх розмірів циркулюючих імунних комплексів та поступове зниження КАСК, що дає можливість стверджувати про наявність та участь одного з провідних

механізмів пошкодження тканин – III типу алергічних реакцій в патогенезі цієї експериментальної моделі хвороби.

Застосування препарату корвітину дало можливість знизити рівень великих, середніх і малих ЦІК при АА ($P \leq 0,05$) та підвищити КАСК проти групи морських свинок, яким не вводився цей лікарський засіб, що свідчить про його імунокоригуючу дію.

Відомо, що кверцетин застосовують для лікування багатьох захворювань – зокрема при аспіриновій бронхіальній астмі, алергічних стоматитах, отруєннях блідою поганкою, ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарда, серцевій недостатності, при нейро-циркуляторній дистонії, токсичних гепатитах, травмах, виразкових колітах, геморагічних діатезах, варикозному розширенні вен. Цей препарат значно знижує специфічну і неспецифічну реактивність бронхів, має імунорегулюючу дію – поліпшує функцію субпопуляцій клітин системи імунітету (фагоцитозу, Т і В-лімфоцитів) [16, 112], сприяє нормалізації жирнокислотного складу крові у хворих на ішемічну хворобу серця [25].

Проведені дослідження встановили, що в тварин другої та третьої групи при АА відбувається зростання фагоцитарного індексу (ФІ) в крові ($P \leq 0,05$) проти показників контролю. У пізньому періоді експерименту (54-а доба) спостерігається подальше його підвищення ($P \leq 0,05$), а на 64-у добу – виявлене, навпаки, незначне зниження ФІ в крові ($P \leq 0,05$) у порівнянні з першою групою тварин.

Визначення фагоцитарного числа (ФЧ) у периферичній крові показало його зростання ($P \leq 0,05$) у тварин другої, третьої та четвертої групи алергічного альвеоліту проти показників контрольних величин, що свідчить про стимуляцію фагоцитарної активності лейкоцитів. Пізніше на 64-у добу експерименту виявлено протилежні зміни ФЧ, яке знижувалось у порівнянні з групою інтактних тварин.

Дослідженнями НСТ-тесту (без стимуляції) у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті виявлено підвищення його

величин на 34-у, 44-у і 54-у доби ($P \leq 0,05$), а в пізній період формування цієї імунотоксичної патології (64-а доба) показник даного тесту знаходився на рівні контрольних величин ($P \leq 0,05$).

Вивчення НСТ-тесту (після стимуляції) у периферичній крові тварин другої, третьої та четвертої групи з експериментальним АА показало підвищення його рівня ($P \leq 0,05$), а на 64-у добу встановлено зворотні зміни – зниження цього показника ($P \leq 0,05$) проти контрольних величин.

Відомо з літератури, що фагоцитарний індекс (ФІ) використовується для вивчення потужності системи мононуклеарних фагоцитів при різних ушкодженнях (травма, опік, хірургічне втручання) [137].

Усі макрофаги виконують важливу функцію – очищення організму від шкідливих і чужорідних речовин, якими можуть бути мертві або живі клітини, у тому числі і пухлини, бактерії, віруси, продукти відпрацьованої тканини, антигени, лікарські речовини, гормони, мікроагрегати фібрину [137].

Науковими працями [157] встановлено, що у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт змінюються показники НСТ-тесту, фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) в залежності від стажу їх роботи на птахофабриці. Показано, що зі збільшенням стажу роботи від 1 до 20 років спостерігається підвищення рівня НСТ-тесту і ФАЛ у периферичній крові пацієнтів. Одержані результати автор пояснював включенням механізмів захисту організму та стимуляцією процесів метаболізму в нейтрофілах. Проте жодної наукової роботи не знайдено з питання вивчення впливу корвітину на зазначені тести в експерименті та клініці в ранні періоди (34, 44, 54, 64-і доби) формування АА.

Використання нами корвітину з лікувальною метою зумовило підвищення ($P \leq 0,05$) фагоцитарного числа, фагоцитарного числа та НСТ-тесту у крові проти величин групи тварин з АА, які не піддавалися впливу цього препарату.

Таким чином, проведені дослідження встановили, що застосування корвітину морським свинкам за умов формування алергічного альвеоліту спричиняє коригуючу дію на окремі показники фагоцитарної активності лейкоцитів (ФЧ, ФІ, НСТ-тест).

Дослідження показника пошкодження нейтрофілів у ранній (34-а, 44-а доби) та пізній періоди (54, 64-а доби) АА показало його зростання ($P \leq 0,05$) в порівнянні з контролем.

Результати досліджень іншого тесту, показника пошкодження лімфоцитів, виявили, що у ранній період розвитку (на 34-у і 44-у доби) алергічного альвеоліту спостерігається зростання його у периферичній крові ($P \leq 0,05$) в обох випадках у порівнянні з контрольними величинами.

Дослідження ППЛ на 54-у і 64-у доби експерименту дало змогу встановити і надалі однонаправленість його змін у крові. Цей показник був підвищений ($P \leq 0,05$) проти контролю.

Таким чином, визначення показників пошкодження нейтрофілів та лімфоцитів показало їх зростання у периферичній крові всіх досліджуваних груп морських свинок за умов розвитку алергічного альвеоліту. Проте максимальні величини цих показників спостерігалися у найпізніші терміни формування алергічного альвеоліту, що свідчить про суттєвий вплив різних періодів АА на зазначені тести.

Дослідженнями [157] виявлено, що показники пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів зростали у хворих зі стажем роботи 6-10 років на птахофабриці в порівнянні з контролем, а за умов наявності великого стажу роботи (16-20 років) ППН підвищувався і не змінювався цей тест у пацієнтів з невеликим стажем роботи (до 5 років) на птахофабриці.

Нами встановлено, що застосування корвітину призвело до зниження ППН і ППЛ ($P \leq 0,05$) в крові проти групи морських свинок з АА, яким не вводився цей препарат, що свідчить про його позитивну коригуючу дію на досліджувані тести.

Христич Т.М. [218] вважає, що, використовуючи антиоксидант кверцетин, можна ефективно коригувати антиоксидантну ланку при хронічних обструктивних захворюваннях легень. Кверцетин є одним із найбільших біофлавоноїдів, інгібітор ліпоксигенази, володіє антиоксидантним впливом, блокує радикали як екзогенного, так і ендогенного походження, володіє антигістамінною дією, перешкоджаючи виробленню гістаміну, серотоніну і лейкотрієнів, має протизапальний і протинабряковий ефект, стабілізує клітинні мембрани, знижує проникність капілярів.

Горошко О.М., Гарас М.Н. [26] довели, що корвітин володіє комплексними нефропротекторними властивостями за рахунок активації антиоксидантної системи.

Досвід застосування корвітину для хворих у гострій період інфаркту міокарда показав здатність препарату знизити зону некрозу, зменшити частоту серцевих аритмій, попереджувати розширення порожнин серця та знижувати систолічну функцію міокарда, нормалізувати вегетативний баланс [14]. Виявлено досить ефективний протекторний вплив кверцетину при експериментальній ішемії мозку [63].

Експериментальними дослідженнями [107] встановлено захисну дію препарату кверцетину за умов моделювання гострого іммобілізаційного стресу.

Таким чином, проведені комплексні імунологічні дослідження показників гуморального та клітинного імунітету, неспецифічної резистентності організму в крові інтактних морських свинок та у тварин з експериментальним алергічним альвеолітом в різні періоди його розвитку до та після застосування корвітину показали, що визначення тестів – Т і В-лімфоцитів, теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів, ЦК, КАСК, НСТ-тесту, ППН, ППЛ, ФЧ, ФІ – має важливе значення для характеристики функціонального стану імунної системи, їх ролі

в перебігу, активності алергічного процесу та патогенезу, діагностики та лікування алергічного альвеоліту.

Фактичний матеріал, що одержаний і описаний в дисертаційній роботі, дозволив поглибити та розширити існуючі знання про механізми розвитку експериментального АА, удосконалити діагностику та лікування за допомогою визначення показників імунної системи і неспецифічної резистентності організму в крові з використанням препарату корвітину.

Отже, вищенаведене дає можливість зробити висновок про те, що препарат корвітин, не дивлячись на виявлений коригуючий вплив на показники імунної системи в крові тварин при АА, потребує і надалі проведення як експериментальних, так і клінічних досліджень з метою вивчення його дії та можливого застосування в пульмонологічних і терапевтичних клініках для хворих на екзогенний алергічний альвеоліт.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, спрямованого на з'ясування особливостей порушень функціонального стану гуморального і клітинного імунітету та неспецифічної резистентності організму в різні періоди формування експериментального алергічного альвеоліту. Запропоновано новий підхід щодо корекції порушень, які викликані експериментальним алергічним альвеолітом за допомогою корвітину.

1. Алергічний альвеоліт (на 34-у, 44-у, 54-у доби) супроводжується поступовим зниженням рівня Т-лімфоцитів, теофілінрезистентних та теофілінчутливих субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові, з найнижчим ступенем їх вираження на 64-у добу експерименту, відповідно на 29,1% ($P < 0,05$), 31,9% ($P < 0,05$), 49,0% ($P < 0,05$).

2. Експериментальний алергічний альвеоліт характеризується активацією гуморального імунітету на усіх етапах його формування (34, 44, 54, 64-у доби), яка проявлялась підвищеним вмістом імуноглобулінів А, М, G та В-лімфоцитів в крові відповідно на 118,2% ($P < 0,05$), 121,4% ($P < 0,001$), 43,1% ($P < 0,05$), 38,7% ($P < 0,05$).

3. Розвиток алергічного альвеоліту супроводжується найбільшим зростанням концентрації великих циркулюючих імунних комплексів на 177,0% ($P < 0,05$) на 34-у добу експерименту, середніх та малих циркулюючих імунних комплексів відповідно на 59,2% ($P < 0,05$), 83,1% ($P < 0,05$) на 64-у добу модельного процесу, та зниженням комплементарної активності сироватки крові на 21,1% ($P < 0,05$) на 64-у добу експерименту, а також в інші періоди (34, 44, 54-і доби) цієї імунокомплексної патології, що свідчить про їх активну участь в патологічному процесі.

4. За умови формування (на 44-у і 54-у доби) алергічного альвеоліту спостерігається суттєве зростання фагоцитарного індексу відповідно на 27,1% ($P < 0,05$), 37,0% ($P < 0,05$), фагоцитарного числа на 103,0% ($P < 0,05$),

120,0% ($P < 0,05$), рівня НСТ-тесту в крові на 102,8% ($P < 0,05$), 104,2% ($P < 0,05$).

5. Експериментальний алергічний альвеоліт зумовив підвищення показника пошкодження нейтрофілів у всіх періодах експерименту, особливо у четвертій групі тварин на 480,0% ($P < 0,001$), та поступове збільшення показника пошкодження лімфоцитів з найбільшим ступенем його вираження на 64-у добу експерименту, відповідно на 133,3% ($P < 0,05$).

6. Застосування корвітину на тлі алергічного альвеоліту призвело до зниження концентрації циркулюючих імунних комплексів великих на 28,9% ($P < 0,05$), середніх на 29,0% ($P < 0,05$), малих розмірів на 42,7% ($P < 0,05$); вмісту імуноглобулінів А, М, G і В-лімфоцитів відповідно на 41,6% ($P < 0,05$), 45,1% ($P < 0,05$), 26,5% ($P < 0,05$) і 27,4% ($P < 0,05$) та зростання рівня Т-лімфоцитів на 32,7% ($P < 0,05$) і показників комплементарної активності сироватки крові на 17,6% ($P < 0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеева О.Е. Проблемы диагностики экзогенного аллергического альвеолита / О.Е.Авдеева // Пульмонология. – 1996. - №3. – С.4.
2. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський // – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.
3. Баранова А. А. Детская алергологія: руководство для врачей / А. А. Баранова, И. И. Балаболкин // – М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. – 687 с.
4. Беленічев І.Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І.Ф.Беленічев, С.І.Коваленко, В.В.Дунаєв // Ліки. – 2002. - №1-2. – С.43-46.
5. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей / Дж. Бартлетт // пер. с англ. – М. – СПб. : ЗАО "Издательство Бином": Невский диалект. – 2000. – 192 с.
6. Биби́к В. В. Тиотриазолин: фармакологія и фармакотерапія (обзор литературы) / В. В. Биби́к, Д. М. Болгов // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 226-229.
7. Бышевський А. Ш. Влияние комбинации витаминов-антиоксидантов на гемостаз при экспериментальной гипероксидации / А. Ш. Бышевський, С. Л. Галян, И. В. Ральченко // Экспериментальная и клиническая фармакологія: – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 34-36.
8. 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.
9. Богорад А.Е. Острый гиперсенситивный пневмонит (аллергический альвеолит) / А.Е.Богорад, М.В.Костюченко, Е.В.Сорокина // Рос. вестник перинат. и педиатрии. – 2002. - №6. – С.27-33.
10. 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.

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

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

13. Вавилова М.М. Определение функциональной активности системы комплемента / М.М.Вавилова, Л.В.Козлов, Т.В.Голосова // Лабораторное дело. – 1984. - №12. – С.74-76.

14. Ватутин Н.Т. Применение корвитина для профилактики окислительного стресса, обусловленного острым токсическим действием антрациклиновых антибиотиков / Н.Т.Ватутин, Н.В.Калинкина, Т.С.Гончаренко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2005. – Т.6, №3. – С.482-484.

15. Ватутін М.Т. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М.Т.Ватутін, Т.С.Гончаренко, О.В.Склянна // Ліки. – 2005. - №3-4. – С.19-26.

16. Вигівська О.А. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину / О.А.Вигівська, М.І.Загородний, Н.О.Горчакова // Ліки. – 2004. - №1-2. – С.8-12.

17. Виксман М.Е. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях советской Армии и военно-морского флота / М.Е.Виксман, А.Н.Маянский // Учебное пособие. – 1987. – С.24.

18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. Вплив абсолютної інсулінової недостатності на біоенергетичні процеси та перекисне окиснення ліпідів в мітохондріях печінки щурів / Горбенко Н. І., Никитченко Ю. В., Полторак В. В., Іванова О. В. // Проблемы, достижения и перспективы развития медикобиологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 212.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Гиріна О.М. Зміна жирнокислотного складу ліпідів крові при ішемічній хворобі серця під впливом лазерної терапії та кверцетину / О.М.Гиріна, О.В.Новицький, Т.С.Брюзгіна // Медична хімія. – 2002. – Т.4, №2. – С.62-64.
26. Горошко О.М. Вплив антиоксидантних властивостей корвітину на перебіг гострої експериментальної ниркової недостатності / О.М.Горошко, М.Н.Гарас // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т.11, №3. – С.119-121.

27. Гогин Е. Е. Аллергические заболевания легких / Е. Е. Гогин, Е. С. Тихомиров, В. Г. Алексеев // Клинич. медицина. – 1982.-№ 11. – С. 21-26.
28. Гончаров Ю. Н. Случай аллергического альвеолита с гиперэозинофильной лейкоцитарной реакцией после введения фоликулина / Ю. Н. Гончаров, В. Е. Николаев // Клинич. медицина. – 1988. – № 5. – С. 124.
29. 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.
30. Гриневиц Ю. Я. Перекисне окиснення ліпідів і активність антиоксидантних ферментів у щурів після тиреоїдектомії / Ю. Я. Гриневиц, Г. Д. Бендюг, Ю. М. Білокін // Фізіол. журнал. – 2004. – Т. 50, № 6. – С. 83-87.
31. Гонський Я. І. Біохімія людини : підручник. / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук // – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 736 с.
32. Дмитриева Л.И. Лучевая диагностика интерстициальных болезней легких / Л.И.Дмитриева, Е.И.Шмелев, И.Е.Степанян // Вест. рентгенол. и радиол. – 2000. - №2. – С.5.
33. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник / – М. : ООО «Мед. информ. агентство», 2003. – 604 с.
34. 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.
35. Дорошенко И. Основы клинического лабораторного анализа / И. Дорошенко, И. Войченко, М. Горностай // Therapia. Український медичний вісник. – 2008. – №1 – С. 70-73.

36. Дорошко В. А. Особенности влияния половых гормонов на постгемичную дисрегуляцию прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза в структурах мозга шурів 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.

37. Дмитриева Л. И. Динамика рентгенологических изменений при экзогенном аллергическом альвеолите / Л.И. Дмитриева, Е.Н. Дженжера // Проблемы туберкулеза. – 1986. – № 4. – С. 32-36.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. Ершова И. Б. Роль сенсibilизации в клинике инфекционных заболеваний / И. Б. Ершова // Новости медицины и фармации в мире. – 2008. – № 2(233). – С. 3-5.

43. 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.

44. 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.

45. Эглите М. Э. Профессиональные аллергозы у птицеводов / М. Э. Эглите // Гигиена труда и проф. заб. – 1987. – № 3. – С. 9-12.

46. Загородний М.І. Квантово-фармакологічні властивості кверцетину / М.І.Загородний // Лікарська справа. – 2007. - №7. – С.86-91.

47. Загородний М.І. Вплив кверцетину на ульцерогенний ефект диклофенаку натрію / М.І.Загородний // Лікарська справа. Врачеб.дело. – 2003. - №1-2. – С.96-99.

48. Загородний М.І. Вплив кверцетину на НПЗП-гастропатії, викликані диклофенаком натрію, у хворих на остеоартроз / М.І.Загородний // Ліки. – 2003. - №3-4. – С.129-134.

49. Загородный М.И. Влияние кверцетина, диклофенака натрия и их комбинаций на биохимические показатели крови при экспериментальном остеоартрозе / М.И.Загородный, А.М.Магомедов, А.А.Бурьянов // Літопис травматології та ортопедії. – 2003. - №1-2. – С.16-20.

50. 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.

51. Заморський І. І. Вплив гіпоксії на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в структурах фотоперіодичної системи мозку / І. І. Заморський, В. П. Пішак, Р. Е. Булик // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здоров'я. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 45-47.

52. 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.

53. Загальна алергологія. Монографія. Вид. друге, доп. та перероб. / за ред. Регеди М. С. – Львів : Сполом, 2007. – 117 с.

54. 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.

55. Ильина И. Н. Иммунопатогенез экзогенного аллергического альвеолита // Медицинский реферативный журнал / И. Н. Ильина // – 1986. – С. 30-38.

56. Ильина Я. Я. Иммунопатология и алергология. Стандарты диагностики и лечения / Я. Я. Ильина, И. С. Гущин, Р. М. Хаитов // Новости медицины и фармации. – К., 2005 – № 4. – С. 18-20.

57. Качмарська М.О. Вплив корвітину на ультраструктури синусоїдних гемокапілярів печінки білих щурів за умов хронічної гіперімунокомплексної патології / М.О.Качмарська // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.3, №2. – с.436-438.

58. Качмарська М.О. Вплив корвітину на систему циклічних нуклеотидів у моноцитах білих щурів хронічного гіперімунокомплексного процесу / М.О.Качмарська, В.В.Чоп'як, Л.А.Любінець // Тези доп.наук.-прак.конф. "IV чтение им.В.В.Подвысоцкого". – Одеса, 2007. – С.72-73.

59. Ковалев В.Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина // Укр.мед.альманах. – 1999. – Т.2, №4. – С.176-184.

60. Копылев И.Д. Аллергические заболевания легких / И.Д.Копылев // Болезни органов дыхания / Под ред.Н.Р.Палеева. – М.:Медицина, 2000. – С.473-491.

61. 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.
62. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук // – Вінниця : Нова книга, 2006. – 526 с.
63. Коваленко Т.М. Нейтропротекторний ефект кверцетину при експериментальній ішемії мозку / Т.М.Коваленко, І.О.Осадченко, О.М.Цупиков // *Фізіологічний журнал.* – 2006. – Т.52, №5. – с.21-27.
64. 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.
65. Керстьенс Х. Хроническая обструктивная болезнь легких / Х. Керстьенс, Д. Поспма, Н. Тенхакен // *Новости медицины и фармации в мире.* – 2008. – № 1(232). – 10 с.
66. Козачок М. М. Клінічна імунологія / М. М. Козачок, Л. О. Висотюк, М. М. Селюк // *Посібник.* – Київ, 2005. – 436 с.
67. Кривопустов С. П. Инфекции бронхолегочной системы: можно ли обойтись без инъекций / С. П. Кривопустов, Н. Л. Аряев, Л. Н. Боярская // *Новости медицины и фармации в мире.* – 2007. – № 18(225). – С. 24-25.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

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

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

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

74. 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.

75. 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.

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

77. 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.

78. Красова Н. С. Малоновий диальдегід 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.

79. 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.

80. Колішецька М. А. Характеристика окремих компонентів гуморального імунітету крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту і корекція їх порушень корвітином / М. А. Колішецька // Одеський медичний журнал. – 2008. - №6(110). – С.13-14.

81. Колішецька М. А. Вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх порушень / М. А. Колішецька // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : 1-ша науково-практична конференція, 6-7 листопада 2008 р. : матеріали конференцій. – Тернопіль, 2008. – С.128-129.

82. Колішецька М. А. Комплементарна активність сироватки крові в морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та її корекція корвітином / М. А. Колішецька // XII конгрес СФУЛТ, 25-28 вересня 2008 р. : тези доповідей. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 182.

83. Кресюн В. Й. Особливості фагоцитарної активності лейкоцитів за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту на різних етапах формування та корекція його корвітином / В. Й. Кресюн, М. А. Колішецька // Досягнення біології та медицини. – 2008. - №2 (12). – С.80 - 82.

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

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

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

87. Лебедева Т.Н. Циркулирующие иммунные комплексы в диагностике аллергической реакции иммунокомплексного типа / Т.Н.Лебедева, А.В.Соболев, С.В.Минина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. - №11. – С.11-13.

88. Линденбрaтен Л.Д. Рентгендиагностика диффузных диссеминированных поражений легких / Л.Д.Линденбрaтен // Болезни органов дыхания под ред. Палеева Н.Р. – М.:Медицина. – 1990. – С.526-600.

89. Лук'янчук В.Д. Роль корвітину в процесах антиоксидантного захисту при закритій черепно-мозковій травмі / В.Д.Лук'янчук, О.В.Садовник // Ліки. – 2007. - №5-6. – С.69-75.

90. Лук'янчук В.Д. Вплив біофлавоноїду кверцетину на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного стану при захворюванні на рак сечового міхура / В.Д.Лук'янчук, В.В.Родович // Одеський медичний журнал. – 1999. - №5. –С.8-11.

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

92. 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.

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

94. Лисицын Ю. В. Иммунологический и морфологический анализ экзогенного аллергического альвеолита / Ю. В. Лисицын, А. К. Кашицина // Клинико-лабораторные методы исследования / под ред. А. А. Алдашева. – Алма-Ата, 1988. – С. 107-109.

95. 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.

96. 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.

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

98. 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.

99. 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.

100. 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.
101. 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.
102. Мазур И. А. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Медицина сегодня в Украине. – 2005. № 15(175). – С. 18-19.
103. Мазур И. А. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 77-81.
104. 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.
105. 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.
106. Маянский Д. Н. О патогенезе хронического воспаления / Д. Н. Маянский // Тер. архив. – 1992. – Т. 64, № 12. – С. 3-7.
107. Мамчур В. Й. Захисна дія препаратів кверцетину за умов моделювання іммобілізаційного стресу / В. Й. Мамчур, В. Ю. Слесарчук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. - №1-3. – С. 38-43.
108. Максютіна Н. П. Структурована система природних вітамінів-антиоксидантів – “Вітапектин” та його імуномодельючі властивості / Н. П. Максютіна, Л. Б. Пилипчук // Ліки України. – 2000. №10. – С.31-33.

109. Михайлюк І. О. Стан імунної системи легенів в нормі і при хронічних неспецифічних захворюваннях / І. О. Михайлик, О. Г. Курик, Ю. П. Артиш // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т.12, №4. – С.152-154.

110. Меньшиков В. В. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови / В. В. Меньшиков // Лабораторные методы исследования в клинике. – Справочник. – М. : Медицина. – 1987. – С.310-311.

111. Методические рекомендации. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова, С. И. Гончарова. – Киев, 1988. – С.19.

112. Мохорт М. Токсикологічна оцінка нового вітчизняного препарату корвітину, створеного на основі кверцетину / М. Мохорт, Л. Киричок, Н. Серединська // Вісник фармакології та фармацевції. – 2008. - №1. – С.12-16.

113. Мартынов А.И. Оценка риска развития иммунодефицитных состояний при динамическом обследовании сотрудников, работающих в условиях профессиональной вредности / А.И.Мартынов, З.В. Зеленова // Иммунология. – 2003. - №4. – С 249-253

114. Маркина О.А. Иммунохимические аспекты диагностики идиопатического фиброзирующего альвеолита / Маркина О.А. // Иммунология. – 2002. - №1. – С 54-56.

115. Медведева М.И. Экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II на клетках крови здоровых доноров и больных хроническими заболеваниями легких / М.И.Медведева, Ж.И. Авдеева, А.М. Борисова, Н.В. Медуницын // Иммунология. – 1992. - №5. – С 50-52

116. 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.

117. Молотков В. М., Чернушенко Е. Ф. Бронхиальная астма / В. М. Молотков, Е. Ф. Чернушенко. – К. : Здоров'я, 1984. – 222 с.

118. 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.

119. 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.

120. Невідкладні стани : навчальний посібник / за ред. М. С. Регеди, В. Й. Кресюна // – Львів : БАК, 2004. – 832 с.

121. 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.

122. Нестеренко В.Н. Бронхиальная астма и экзогенный аллергический альвеолит / В. Н. Нестеренко // Бронхиальная астма у детей / Под ред. С.Ю.Каганова. – М.:Медицина,1999. – С.263-276.

123. Нестеренко В. Н. Аллергическая пневмония у детей / В. Н. Нестеренко, С. Ю. Каганов // Пневмония у детей. – М. : Медицина,1995. – С. 257-269.

124. Нестеренко В. Н. Экзогенный аллергический альвеолит / В. Н. Нестеренко // Вопр. охраны материнства и детства. – 1982. – 127. - №4. – С.19-25.

125. Нефедов В. Б. Функция легких у больных экзогенным аллергическим альвеолитом птицеводов / В. Б. Нефедов, Е. А. Шергина // Терапевт. архив. – 1987. – Т. 59, № 3. – С. 76-78.

126. 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.

127. 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.

128. Орлова Г.П. Особенности клинических проявлений и диагностики экзогенного токсического альвеолита / Г. П. Орлова // Клиническая медицина, 2002. – Т.2, №1. – С.44-46.

129. Озерова Л. В. Сравнительная ценность методов обследования больных с альвеолитами различного происхождения / Л. В. Озерова, В. П. Филиппов, Л. Е. Гедымин // Клиническая медицина, 2002. –Т.4, №1. – С.16-19.

130. 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.

131. 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.

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

133. 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.

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

135. Околоков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Околоков. // Диагностика болезней органов дыхания. – М. : Мед. лит., 2001. – 464 с.
136. 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.
137. Патологічна фізіологія: Підручник для студ.вищ.фармац.навч. закл. і фармац.ф-тів вищих мед.навч.закл. / За ред. А.І.Березнякової. – В-во “Золоті сторінки”, Харків, 2003. - 424с.
138. Патологічна фізіологія : підручник / М. Н. Зайко., Ю. В. Биць. О. В. Атаман та ін. // – К. : Вища школа, 1995. – 615 с.
139. Паттерсон Р. Аллергические болезни (диагностика и лечение) / Р. Паттерсон, Л. Грэммер, П. Гринберг // – М. : Геотар, 2000. – 734 с.
140. 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.
141. Передерий В. Г. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов / В. Г. Передерий, Ю. В. Хмелевский // – К. : Здоров'я, 1993. – 190 с.
142. Пыцкий В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий // – М.: Триада – Х., 1999. – 470 с.
143. Пыцкий В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. В. Артомасова // – 6-е издание (перераб). – К.: М : Триада, 2006. – 490 с.
144. Посібник з внутрішніх та інфекційних хвороб / за ред. О. О.Абрагамовича // – Львів : Медична газета України, 1999. – 506 с.
145. 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.

146. Победьонна Г. П. Роль змін показників перекисного окислення 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.

147. Подосиновичова Н. П. Новая модель для изучения антиоксидантного действия водо-растворимых препаратов в эксперименте *in vivo* / Н. П. Подосиновичова, В. В. Петров, В. Б. Долго-Сабуров, Dарhтmаgna Straus // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т 68, №3. – С. 68-70.

148. 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.

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

150. Пороховська Н. В. Мембранно-протекторна та антиоксидантна властивість корвітину при експериментальному імунокомплексному процесі / Н. В. Пороховська, Г.П.Никитюк // Вісник наукових досліджень. – 2007. – №3. – С. 71-73.

151. 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.

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

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

154. Пухлик Б. М. Патогенез алергических заболеваний / Б. М. Пухлик // Медицина сегодня в Украине. – 2005. – № 15(175). – С. 20-21.
155. Пухлик Б. М. Алергічні захворювання : навчальний посібник / Б. М. Пухлик // – Вінниця : Нова книга, 2004. – 240 с.
156. Райкис Б. Н. Настоящее и будущее лечебных аллергенов / Б. Н. Райкис, А. Х. Казиев // – М.: – Триада – Х., 2001. – 246 с.
157. Регеда М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт : монографія / М. С. Регеда, Р. Ю. Грицко // – вид.2-е, доп. та перероб. – Львів : Сполом, 2007. – 200 с.
158. 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.
159. Регеда М. С. Невідкладна допомога в алергології, нефрології та гастроентерології / М.С. Регеда // – Львів : Сполом, 2002. – 104 с.
160. 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.
161. Регеда М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт : монографія / М. С. Регеда // – Львів : Сполом, 2001. – 166 с.
162. Регеда М. С. Пульмонологія : навч. посібник / М. С. Регеда, І. Г. Гайдучок // – 2-е видання, доп. та перероб. – Львів, 2000. – 436 с.
163. Регеда М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт: патогенез, клініка, діагностика та лікування / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський // Лікування та діагностика. – 2005. – № 2-3. – С. 47-51.
164. 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.
165. 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 // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2006. – № 2. – С. 56-62.

166. 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.

167. Регеда М. С. Вплив альфа-токоферолу ацетату на вміст в крові дієнових кон'югат та малонового діальдегіду 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.

168. 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.

169. 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.

170. 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. – Т. 5, № 1. – 32-34 с.

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

172. 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.

173. Регеда М. С. Рівень імуноглобулінів А і М у крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх змін корвітином / М. С. Регеда, М. А. Колішецька // Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я : III Міжнародна науково-практична конференція, 26-27 березня 2009 року : тези доповідей. – Луганськ, 2009. – С.73.

174. Регеда М. С. Циркулюючі імунні комплекси в крові морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх порушень / М. С. Регеда, М. А. Колішецька // Медична гідрологія та реабілітація. – 2008. – Т. 6, №3. – С. 66-68.

175. Регеда М. С. Стан окремих показників клітинного імунітету в морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в різні періоди розвитку та корекція їх порушень / М. С. Регеда, М. А. Колішецька // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. - №1 (45). – С. 45-47.

176. Регеда М. С. НСТ-тест, як один з показників функціонального стану лейкоцитів при експериментальному алергічному альвеоліті в різні періоди розвитку та корекція його порушень / М. С. Регеда, М. А. Колішецька // Сучасні наукові досягнення – 2008 року : збірник матеріалів. – Миколаїв, 2008. – Т II. – С. 96 - 98.

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

178. Родіонова В.В. Оцінка ступеня ураження імунної системи при хронічному запаленні у бронхолегеневій системі / В.В.Родіонова // Медичні перспективи. – 2000, TV, №4. – С.47-50.

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

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

181. Садляк О.В. Ультроструктурні особливості лімфоцитів та ендотеліоцитів за умов хронічної гіперімунокомплексемії / О.В.Садляк, В.В.Чоп'як, М.М.Бідюк // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т.10, №3. – С.120-123.

182. Садляк О. В. Характеристика окисного і неокисного шляху метаболізму L-аргініну в лімфоцитах білих щурів, за умов хронічного гіперімунокомплексного синдрому і стабілізуючий вплив корвітину на ці процеси / О.В.Садляк // Тези доп.ІІ міжнародної наук.конф. “Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка”. – Одеса, 2007. – С.46-48.

183. Садляк О. В. Вплив корвітину на показники системи оксиду азоту в лімфоцитах білих щурів за умов хронічної гіперімунокомплексемії / О.В.Садляк // Тези доп.підсумкової наук.-практ.конф. “Здобутки клінічної і експериментальної медицини”. – Тернопіль, 2007. – С.149-150.

184. Садляк О. В.Коригуючий вплив корвітину на NO-синтазний шлях оксиду азоту в лімфоцитах білих щурів за умов хронічної гіперімунокомплексемії / О.В.Садляк // Тези доповідей наук.-практ.конф. “IV чтение им.В.В.Подвысоцкого”. – Одеса, 2007. – С.103-104.

185. Садляк О.В. Хронічний гіперімунокомплексний синдром: коригуючий вплив корвітину на метаболізм L-аргініну в лімфоцитарно-ендотеліальних взаємодіях *in vitro* / О.В.Садляк, В.В. Чоп'як, І.В.Вальчук // Імунологія та алергологія. – 2007. - №1. – С.63-66.

186. Садляк О.В. NO-залежні механізми взаємодіє лімфоцитів і ендотеліоцитів білих щурів при їх інкубації *in vitro* за умов хронічної гіперімунокомплемії та коригуючий вплив корвітину на ці процеси / О.В.Садляк, В.В. Чоп'як, Л.А.Любінець // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2007. - №1(37) – С.7-11.

187. Свінціцький А.С. Вплив диклофенаку натрію, кверцетину та їх комбінації на ліпопероксидацію при експериментальному остеоартрозі / А.С.Свінціцький, М.І.Загородний, Н.М.Юрженко // Ліки. – 2003. - №1-2. – С.100-103.

188. Скрынникова И.П. КТ – диагностика клинических форм экзогенного аллергического альвеолита / И.П.Скрынникова, Н.В.Момот // Променева діагностика і променева терапія. – 2004. - №1. – С.17-19.

189. Слесарчук В.Ю. Антиоксидантна властивість препаратів кверцетину реалізує їх церебропротекторну дію / В.Ю.Слесарчук, В.Й.Мамчур // Досягнення біології та медицини. – 2007. - №2(10). – С.55-57.

190. 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.

191. 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.

192. Сидоренко Е. Н. Клиническая алергологія / Е. Н. Сидоренко // – К. : Здоров'я. – 1991. – С. 10-100.

193. Серкова В. К. Факультетська терапія / В. К. Серкова, М. А. Станіславчук, Ю. І. Монастирський // – Вінниця : Нова книга, 2005. – 624 с.
194. Смоляний О. П. Ефективність лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічні запальні захворювання, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом / О. П. Смоляний, І. А. Гонта, Л. О. Макарова // *Новости медицины и фармации в мире.* – 2008. – № 3(234). – С. 18-19.
195. 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.
196. Сутковой Д. А. Перекисно-окисні та окисно-фосфорилуючі енергогенеруючі процеси у головному мозку та крові ссавців за впливу радіаційного опромінення та гіпоксітренінгу / 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.
197. Скакун Л. Н. Использование антиоксидантов для предупреждения и устранения отрицательных последствий гипокинезии / Л. Н. Скакун // *Врачебное дело.* – 1985. – № 6. – С. 79-82.
198. Стальная И. Д. Определение диеновых конъюгат ацетилгидроперекисей / И. Д. Стальная // *Современные методы в биохимии / под ред. В. Н.Ореховича.* – М, 1977. – С. 63-64
199. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю. М. Мостового. – 5-е вид. доп. та пероб. – Вінниця, 2003. – 400 с.
200. Тотолян А. А. Медицинские стандарты иммунологического обследования / А. А. Тотолян, Л. А. Алешина // *Мед. иммунология.* – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 379.
201. Телекі Я.М. Оцінка ефективності застосування кверцетину та амізону в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у

поєднанні з хронічним панкреатитом / Я.М.Телекі // Український медичний альманах. – 2007. – Т10, №1. – с.141-142.

202. Финк Д.Н. Гиперчувствительный пневмонит / Д.Н.Финк // Аллергические болезни. Диагностика и лечение: Пер.с англ. / Под ред. Р.Паттерсона, Л.К.Циммера, П.А.Гринбергера. – М.:ГЭОТАР Медицина, 2000. – С.574-584.

203. Фещенко Ю. И. Идиопатические интерстициальные пневмонии / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Н. Е. Моногарова // Therapia. Український медичний вісник. – 2008. – № 1. – С. 34-40.

204. Федорів Я. Р. Патологія органів дихання / Я.Р.Федорів // – Львів : Наутілус, 2001. – 300 с.

205. Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы / И.С.Фрейдлин, А.А.Тоголян. – СПб. : Наука, 2001. – 390 с.

206. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни / Т.Р.Харрисон. – М. : Медицина. – 1995. – Кн. 1 – С. 500-537.

207. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни / Т.Р.Харрисон. – М. : Медицина. – 1995. – К. № 6. – 408 с.

208. Хворостінка В. М. Факультетська терапія / В.М.Хворостінка, Т.А.Моїсенко, Л.В.Журавльова. - 2-е вид. – Х. : Факт, 2003. – 888 с.

209. Хиккель Х. Г. Значение компьютерной томографии при диагностике экзогенного аллергического альвеолита / Х.Г.Хиккель // Проб. туберкулеза – 1988. – № 2. – С. 21-23.

210. Хоменко А. Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А. Г. Хоменко, М. М. Авербах, И. Н. Ильина // Сов. медицина. – 1982. – № 12. – С. 51-54.

211. 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.

212. 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.

213. 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.

214. Хоменко А. Г. Клинические проявления экзогенного аллергического альвеолиту – болезни табаководов / А.Г.Хоменко, Л.И.Жалолов, Л.В.Дмитриева // Клинич. медицина. – 1989. – № 12. – С. 61-65.

215. 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.

216. Хоменко А. Г. Моделирование экзогенного аллергического альвеолита деревообработчиков / А. Г. Хоменко, З. В. Дума, В. В. Ерохин // Врачеб. дело. – 1992. – № 2. – С. 66-68.

217. Хоменко А. Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А. Г. Хоменко, Ст. Мюллер, В. Шиллинг // – М. : Медицина, 1987. – 280 с.

218. Христич Т.М. Ефективність есенціале-н та кверцетину у лікуванні хворих на хронічні обструктивні захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т.М.Христич // Український медичний альманах. – 2006. – Т9, №5. – с.130-141.

219. Чоп'як В.В. Вплив корвітину на рівень циклічних нуклеотидів у щурів за умов хронічної гіперімунокомплексемії / В.В. Чоп'як, І.В.Вальчук, О.В.Садляк // Імунологія та алергологія. – 2006. - №2. – С.127.

220. Чоп'як В.В. Гіперімунокомплексний синдром в експерименті та клініці / В.В. Чоп'як, І.В.Вальчук, І.Г.Гайдучок // Вісник наукових досліджень. – 2007. - №1. – С.5-8.

221. Чернушенко Е.Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Е.Ф.Чернушенко, Л.С.Когосова. – К. : Здоров'я, 1981. – 208 с.

222. Швайко Л. И. Амбулаторное лечение пациентов с острыми инфекциями нижних дыхательных путей / Л.И.Швайко // Therapia. Український вісник. – 2008. – № 1. – С. 28-33.

223. Шойбонов Б.Б. Модифицированный метод определения циркулирующих иммунных комплексов в тесте связывания комплемента ПЭГ-преципитатом / Б.Б.Шойбонов, С.Н.Буянова, В.Д.Петрова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. -№5. – С.29-34.

224. Щокіна К.Г. Порівняння анти-альтернативної дії сучасних і перспективних препаратів з протизапальною дією / К.Г.Щокіна // Клінічна фармація. – 2005. – Т9, №4. – С.48-51.

225. 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.

226. 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.

227. 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.

228. 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.

229. 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 II між народ. наук.-практ. конф. (Дніпропетровськ, 16-31 січня 2007 р.). – Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2007. – Т. 4. – С. 36-37.
230. 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.
231. 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.
232. Aberer W. Ig G antibodies typical for extrinsic allergic alveolitis – an inter-laboratory quality assessment / W. Aberer, M.Woltsche, I.Woltsche-Kahr // Eur. J. Med. Res. – 2001. - №6. – С.498-504
233. 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 RespirJ. – 2004. – № 11. – P. 117-122.
234. Ambrosini V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. / V. Ambrosini, A. Cancellieri, M. Chilosi // Eur Respir J. – 2003. – Vol. 22. – P. 821-826.
235. 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.
236. 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.
237. Amin R.S. Surfactant protein deficiency in familial interstitial lung disease. / R.S. Amin, S.E. Wert, R.P. Baughman // J Pediatr. – 2001. – Vol. 139 – P. 85-92.

238. Armanios M.Y. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. / M.Y. Armanios, J.J. Chen, J.D. Cogan // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356 – P. 1317-1326
239. Azuma A. Placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. / A. Azuma, T. Nukiwa, E. Tsuboi // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 171 – P. 1040-1047.
240. Bauer X. Die exogen-allergische Alveolites als schwer erkennbare Krankheit / X. Bauer, C. Vogelmeier // *Med. klin.* – 1988. – Vol.83, №21. – S. 710-715.
241. Bauer H. Die allergische Alveolites / Bauer H. // *Fortschr. Mediz.* – 1984. – Bd 100. – S. 105-108.
242. Bourke S.J. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts / S.J. Bourke, J.C. Dalphin, G. Boyd // *Eur. Respir. J.* – 2001. - №18. – 81S-92S.
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. Belin L. Sawmill alveolitis in Sweden. *Int. Arch. Allergy appl.* / L. Belin // *Immunol.* – 1987. – Vol. 82, № 3/4. – P. 440-443.
245. Bergeron A. Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibrosis: suggest an important role for TGF- β and IL-10 / A. Bergeron, P. Soler, M. Kambouchner // *Eur. Respir. J.* – 2003 – Vol. 22. – P. 69-76.
246. Bergman K. Exogenallergische Alveolitis / K. Bergman, H. Kramer, B. Weisner // *Z. Erkr. Atm.* – 1981. – Bd. 157. – P. 534.
247. Bhatia M. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome / M. Bhatia, S. Mochhala // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 202. – P. 145-156.
248. Bhowmick N.A. Transforming growth factor- β 1 mediates epithelial to mesenchymal transdifferentiation through a RhoA-dependent mechanism / N.A. Bhowmick, M. Ghossein, A. Bakin // *Mol. Biol. Cell.* – 2001. – Vol. 12. – P. 27-36.

249. 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.
250. Bucki R. Flavonoid inhibition of platelet procoagulant activity and phosphoinositide synthesis / R. Bucki, J. Pastore, F. Girard // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1, №8. – P. 1820-1828.
251. Burrel R. Exogenous Alveolitis / R. Burrel, R. Rylander // *Europ. J. resp. Dis.* – 1981. – Vol. 62. – P. 332-343.
252. Bjoraker J.A. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. / J.A. Bjoraker, J.H. Ryu, M.K. Edwin // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998 – Vol. 157 – P. 199-203.
253. Blivet S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. / S. Blivet, F. Philit, J.M. Sab // *Chest.* – 2001. – Vol. 120 – P. 209-212.
254. 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.
255. Cegla U. Fibrosierende Alveolitis und Zungenfibrose / U. Cegla // *Klinik und Rontgen. Atemwegs-Lungenkr.* – 1988. – Pod. 14, № 4. – S. 168-172.
256. Chilosi M. Aberrant Wnt/ β -catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis / M. Chilosi, V. Poletti, A. Zamo // *Am J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 1495-1502.
257. Chryssanthopoulos F. Fibrosierende Alveolitis / F. Chryssanthopoulos // *J. Asthma.* – 1983. – Vol. 20. – P. 28-296.
258. 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 // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol. 31 – P. 277-284.
259. 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 // *Thorax* – 2001. – Vol. 56 – P. 482-486.

260. 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.

261. Cormier Y. Significance of presipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up / Y. Cormier, L. Letourneau, G. Racine // Eur. Respir. J. – 2004. - №23. – P.523-525.

262. Costabel V. Allergic alveolitis / V. Costabel // Therapiewoche. - 1981. – Bd. 31. – № 5. – P. 688-693

263. 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.

264. Crystal R. G. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis / R.G. Crystal, P.B. Bitterman, B. Mossman // Ar Respir Cell Mol Biol. – 2002. – Vol. 166. – P. 236-246.

265. Davies R. Allergic alveolitis / R. Davies // Schweiz. med. Wschr. – 1980. – Bd. 110. – S. 1839.

266. 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 // Thorax – 2001. – Vol. 56 – P. 622-627.

267. Dlaye N. Alveolites allergiques extrinseques une nouvelle circonstance etiologique / N. Dlaye, P. Adam // Concours med. – 1980. – Vol. 102, № 47. – S. 7315-7318.

268. Eckert H. Morfologische Untersuchungen bei fibrosierenden. Der Gehalt an Alveolar makrophagen und Lymphozyten in Zungenparenchym. In korrelation zur krankheitsdauer / H. Eckert, J. Dvonakovskaja // I. Erkr. Atm. – 1988. – Vol. 170, № 2. – S. 167-171.

269. 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.

270. Favor C. Litic effect bacterial products on lymphocytes of tuberculous clinics / C.Favor // Z. Immunol. – Forsch. – 1969. Vol.137. - №1-3. S249-254.

271. Flaherty K. R. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. / K. R. Flaherty, W. D. Travis, T. V. Colby// Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol. 164 – P. 1722-1727.

272. Fink N. Allergic allveolitis exogenen / N. Fink, V.L. Moore // Basic and Clinical Aspects of Granulomatous Diseases. – New York, 1980. – P. 173-178

273. Forschbach C. Allergischen allveolitis / C. Forschbach // Internist. – 1974. – Vol. 15. – P. 377-385.

274. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii / R. Fried // Biochemie. - 1975. -Vol.57, №5. - P. 657-660.

275. 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.

276. Gaggar A. Biologic markers of mortality in acute lung injury. / A. Gaggar, M.A. Olman // Clin Chim Acta. – 2006. – Vol. 372 – P. 24-32.

277. Goldstein A. Fibrosierende Alveolitis / A. Goldstein // J. Allerg. – 1978. – Vol. 61. – P. 223-229.

278. Graefe E.U. Pharmacolinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans / E.U. Graefe, H.Derendorf // Int.J.Clin.Pharm.Therapeut. – 1999. – Vol.37, №5. – P. 219-233.

279. Grech M. Pigeon breeder's lung in childhood: varied clinical picture at presentation / M.Grech, C.Vella, H.Lenicker // Pediat.Pulmonol. – 2000. - №30(2). – P.145-148.

280. 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.

281. 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.

282. Haskova V. Novy zpusob stanoveni circulujicich imunokomplexy w lidskych serech / V. Haskova, J. Kaslik, M. Matejkava // *Cas. Lek. Ces.* – 1977. – T. 116, № 14. – S. 436-437

283. Hertod M.G. Antioxidant flavonols and coronary hart disease risk / M.G.Hertod, E.J.Feskens, D.Kromhout // *Lancet.* – 1997. – Vol.349. – P.699.

284. Hollman P.C. Health effects and bioavailability of dietary flavonols / P.Hollman, M.Katan // *Free Rad.Res.* – 1999. –Vol. 31. – P. S75-S80.

285. Horvatkova K. The free radical scanvending activity of four flavonoids determined by the comet assay / K.Horvatkova, L.Movotny, A.Vachalkova // *Neoplasma.* – 2003. – Vol.50, №4. – P.291-295.

286. Hubbard G.P. Auercetin inhibits collagen-stimulated platelet activation through inhibition of multiple components of the glycoprotein VI signaling pathway / G.P.Hubbard, J.M.Stevens, M.Cicmil // *J.Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol.1, №5. – P. 1079-1088.

287. 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.

288. Holmes T. J. Blind deconvolution of 3D transmitted lig brightfield micrographs / T. J. Holmes, N. J. O'Connor // *J. Microsc.* – 2000. – Vol. 200. – P. 114-127.

289. Homma S. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. / S. Homma, S. Sakamoto, M. Kawabata // *Intern Med.* – 2005. – Vol. 44 – P. 1144-1150.

290. 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.

291. Huslam P. Mastcells 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.

292. Huuskonen M. Exogenous Alveolitis / M. Huuskonen, K. Husman // Brit. j. indust. Med. – 1982. – Vol. 41. – P. 77-83.

293. 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.

294. Jelke G. Krank durch Fortschritt. Expositionelle Besonderheiten beider exogen-Allergischen Alveolitis / G. Jelke // Allerg. – 1986. – Vol. 9, № 4. – P. 137-147.

295. Kagen D. Allergischen Alveolitis / D. Kagen, E. Steren // J. Allerg. – 1981. – Vol.68. – P. 295-298.

296. Kalluri R. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis / R. Kalluri, E. Neilson // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol.112. – P. 1776-1784.

297. 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.

298. Kanzow G. Fibrosierende Lungehenerkrankungen-Prognose und Therapie. / G. Kanzow, H. Magnussen // Med. klin. – 1987. – Vol.82, №24. – S. 877-881.

299. 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.

300. 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.

301. Kim D.S. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. / D.S. Kim, J.H. Park, B.K. Park // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol. 27 – P. 143-150.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. Kissler W. Morphologie der fibrosierenden Alveolitis. - Zungenfibrose. - Atemwegs-zungenkr. – 1988. – Vol. 14. – S. 165-167.
306. Kolmodin-Hedman B. Exogen Allergischen Alveolitis / B. Kolmodin-Hedman, N. Sternberg // *Amer. J. Ind Med.* – 1986. – Vol. 10, N 5. – P. 310.
307. Kondoh Y. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. / Y. Kondoh, H. Taniguchi, T. Yokoi // *Eur Respir J.* – 2005. – Vol. 25 – P. 528-533.
308. Kondoh Y. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. / Y. Kondoh, H. Taniguchi, M. Kitaichi // *Respir Med.* – 2006. – Vol. 100 – P. 1753-1759.
309. Kubo H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. / H. Kubo, K. Nakayama, M. Yanai // *Chest.* – 2005. – Vol. 128 – P. 1475-1482.
310. Kumar P. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. / P. Kumar, P. Goldstraw, K. Yamada // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2003. – Vol. 125 – P. 1321-1327.
311. Kust M. Allergischen Alveolitis / M. Kust, J. Sudow // *Allergologie.* – 1981. – Vol. 4. – S. 16-18.

312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. Lacasse Y. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis / Y. Lacasse, M.Selman // Am.J.Respir.Crit.Care Med. – 2003 Oct 15. – 168 (8). – P.952-8. Epub 2003 Jul 3.
316. Lee E.S. The flavonoid quercetin inhibits dimethylnitrosamine-induced liver damage in rats / E.S.Lee, H.E.Lee, J.Y.Shin // J.Pharm. Pharmacol. - 2003. – Vol.55, №8. – P.1169-1174.
317. Limatibul S. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation / S.Zimatibul // 1978. – T.3. - №3. – S503-504.
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 // 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 // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2007. – Vol. 353 – P. 104-108.

324. Meleniewska-Maciszewska A. Przydatność antygenów nieizolowanych z wydaliny gołębi do prób serologicznych w rozpoznawaniu alergicznego zapalenia pęcherzyków 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 // *Phtiseol. Cech.* – 1984. – Vol. 44. – P. 184-194.

327. Minarik L. Novšie pohľady na patogenezu exogenných alergických alveolitíso ich aplikácia na nosé prípadyzobdobia rokov 1975-1984 / L. Minarik, V. Votrubová, V. Pkorna // *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. Kolodick, V.J. Thannickal // *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 // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57 – P. 623-628.

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

334. 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.

ДОДАТКИ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського
професор І.Р.Мисула



«5» березня 2009 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль порушень показників гуморальної ланки імунної системи у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція.
2. **Установа – розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Марта Андріївна Колішецька.
3. **Джерело інформації:** Колішецька М.А.. Характеристика окремих компонентів гуморального імунітету крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту і корекція їх порушень корвітином. // Одеський медичний журнал. – Одеса, 2008. – № 6. – С. 13-14.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** березень 2009 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді тем «Алергія» і «Патофізіологія зовнішнього дихання».
7. **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



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Львівського медичного інституту
д. мед. н., професор Федоров Ю.В.

„24” лютого 2009 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження** : Роль порушень показників гуморальної ланки імунної системи у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція.
2. **Установа – розробник** : Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі : Марта Андріївна Колішецька
3. **Джерело інформації**: Колішецька М.А.. Характеристика окремих компонентів гуморального імунітету крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту і корекція їх порушень корвітином. // Одеський медичний журнал. – Одеса, 2008. - № 6. – С. 13-14.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження** : Львівський медичний інститут, кафедра анатомії, фізіології та патології.
5. **Термін впровадження**: березень 2009 р.
6. **Форма впровадження** : В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді тем „Алергія” і „Патофізіологія зовнішнього дихання”
7. **Зауваження та пропозиції** : Немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри анатомії, фізіології та патології
Кандидат біологічних наук

Т.В. Король

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з навчально-дидактичної роботи
 Львівського національного медичного
 університету імені Данила Галицького
 член.кор. АМНУ проф. М.Р. Жегоцький



«3» березня 2009 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ


1. **Пропозиція для впровадження:** Роль порушень показників гуморальної ланки імунної системи у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція.
2. **Установа – розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Марта Андріївна Колішецька.
3. **Джерело інформації:** Колішецька М.А.. Характеристика окремих компонентів гуморального імунітету крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту і корекція їх порушень корвітином. // Одеський медичний журнал. – Одеса, 2008. – № 6. – С. 13-14.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра клінічної імунології та алергології.
5. **Термін впровадження:** березень 2009 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді тем «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

V.V. Чоп'як

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчально-педагогічної роботи
 Львівського національного медичного
 університету імені Данила Галицького
 член.кор. АМНУ проф. М.Р.Гжегоцький

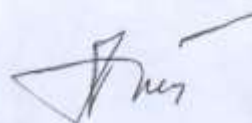


«3» березня 2009 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль порушень показників гуморальної ланки імунної системи у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція.
2. **Установа – розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Марта Андріївна Колішецька.
3. **Джерело інформації:** Колішецька М.А.. Характеристика окремих компонентів гуморального імунітету крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту і корекція їх порушень корвітином. // Одеський медичний журнал. – Одеса, 2008. – № 6. – С. 13-14.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра фармакології.
5. **Термін впровадження:** березень 2009 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Капіляростабілізуючі засоби».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

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



О.Р. Пінякко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Івано-Франківського національного
медичного університету
професор Л.В.Глушко

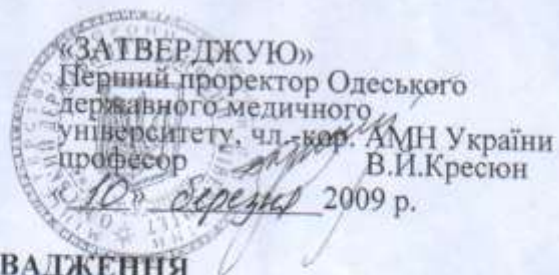


АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль порушень показників гуморальної ланки імунної системи у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція.
2. **Установа - розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Марта Андріївна Колішецька.
3. **Джерело інформації:** Колішецька М.А.. Характеристика окремих компонентів гуморального імунітету крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту і корекція їх порушень корвітином. // Одеський медичний журнал. - Одеса, 2008. - № 6. -С 13-14.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** 2009 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді тем «Алергія» і «Патофізіологія зовнішнього дихання».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського національного медичного університету
доктор медичних наук, професор

Л.М.Заяць



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи Колішецької М. А. у навчальний процес

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Роль порушень показників гуморальної ланки імунної системи у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція.
- 2. Ким запропоновано:** викладачем кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
- 3. Джерело інформації:** Колішецька М.А. /Характеристика окремих компонентів гуморального імунітету крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту і корекція їх порушень корвітином. // Одеський медичний журнал. - № 6. -С. 13-14.
- 4. Де і коли впроваджено:** Одеський державний медичний університет, кафедра загальної та клінічної фармакології, березень 2009 р.
- 5. Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Засоби, що впливають на кровообіг та мікроциркуляцію».
- 6. Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри загальної та
клінічної фармакології ОДМУ

д.м.н. Годован В.В.