

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

На правах рукопису

Семенців Наталя Григорівна

УДК: 616.24-002-008.6-056.3-057.3-057-092:612.015.348]-08-092/9

Стан окремих компонентів білкового обміну за умов розвитку
експериментального алергічного альвеоліту та корекція його порушень

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	6
Вступ	8
Розділ 1. Екзогенний алергічний альвеоліт (огляд літератури).....	13
1.1. Етіологія екзогенного алергічного альвеоліту.....	13
1.2. Патогенез екзогенного алергічного альвеоліту	15
1.3. Клінічна картина гострої, підгострої та хронічної форм екзогенного алергічного альвеоліту.....	27
1.4. Діагностика екзогенного алергічного альвеоліту	29
1.5. Лікування екзогенного алергічного альвеоліту	31
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	35
2.1. Модель експериментального алергічного альвеоліту.....	36
2.2. Методи досліджень.....	37
2.2.1. Визначення концентрації загального білка в крові	37
2.2.2. Визначення фракцій білків сироватки крові	37
2.2.3. Визначення показників тимолової проби.....	38
2.2.4. Визначення показників цинк-сульфатної проби.....	39
2.2.5. Визначення концентрації сечовини в крові.....	39
2.2.6. Визначення концентрації креатиніну в крові	40
2.2.7. Визначення концентрації сечової кислоти в крові	41
2.2.8. Визначення концентрації фібриногену в крові	41
2.2.9. Визначення С-реактивного протеїну в крові	42
2.2.10. Визначення загальної протеолітичної активності плазми крові	42
2.2.11. Визначення вмісту альфа 2-макроглобулінів у крові	43
2.2.12. Визначення вмісту альфа 1-інігібітора протеаз у крові	44
2.2.13. Визначення вмісту дієнових кон'югатів.....	46
2.2.14. Визначення вмісту малонового діальдегіду.....	46

2.2.15. Визначення активності супероксиддисмутази.....	47
2.2.16. Визначення активності каталази.....	47
2.2.17. Визначення активності трансаміназ у крові	47
2.2.18. Статистичне опрацювання отриманих результатів	48
Розділ 3. Порухення окремих показників білкового обміну в морських свинок в динаміці розвитку алергічного альвеоліту та їх корекція ретаболілом	49
3.1. Вміст в крові загального білка, альбумінів та глобулінів у тварин на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку алергічного альвеоліту.....	49
3.2. Вплив ретаболілу на рівень загального білка, альбумінів та глобулінів у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті	55
Розділ 4. Порухення стану протеїназо-інгібіторної системи в плазмі крові морських свинок в динаміці формування алергічного альвеоліту та їх корекція ретаболілом.....	62
4.1. Стан протеїназо-інгібіторної системи у тварин на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування алергічного альвеоліту	62
4.2. Вплив ретаболілу на показники протеїназо-інгібіторної системи при алергічному альвеоліті.....	67
Розділ 5. Зміни окремих гострофазових білків у крові тварин в динаміці формування алергічного альвеоліту та їх корекція ретаболілом	72
5.1. Вміст в крові С-реактивного протеїну та фібриногену морських свинок на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку алергічного альвеоліту.....	72
5.2. Вплив ретаболілу на рівень С-реактивного протеїну і фібриногену в крові за умов формування алергічного альвеоліту	74

Розділ 6. Порушення процесів утворення азотистих продуктів на кінцевих етапах білкового обміну в динаміці розвитку алергічного альвеоліту та їх корекція ретаболілом	78
6.1. Вміст у крові сечовини, сечової кислоти і креатиніну на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	78
6.2. Вплив ретаболілу на концентрацію сечовини, сечової кислоти і креатиніну в крові при алергічному альвеоліті.....	81
Розділ 7. Порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в печінці в динаміці розвитку алергічного альвеоліту та їх корекція ретаболілом	85
7.1. Зрушення показників прооксидантної і антиоксидантної систем в печінці на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	85
7.2. Вплив ретаболілу на продукти перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту в печінці при алергічному альвеоліті	89
Розділ 8. Порушення активності трансаміназ в крові морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція ретаболілом	94
8.1. Активність аспартатамінотрансферази і аланінаміно-трансферази в крові морських свинок на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	94
8.2. Вплив ретаболілу на активність трансаміназ в крові тварин при алергічному альвеоліті	96
Розділ 9. Порушення білковоосадкових проб в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція ретаболілом	99
9.1. Зміна показників тимолової та цинк-сульфатної проб на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку алергічного альвеоліту	99

9.2. Вплив ретаболілу на показники тимолової і цинк-сульфатної проб при алергічному альвеоліті	101
Розділ 10. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	105
Висновки.....	121
Список використаних джерел.....	123
Додатки.....	151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АА – алергічний альвеоліт
АГ – антиген
АЛТ – аланінамінотрансфераза
АР – алергічна реакція
АСТ - аспартатамінотрансфераза
АТ – антитіло
АОА – антиоксидантна активність
АОС – антиоксидантна система
БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж
БЦЖ – бацила Кальмета-Герена
ГКП – гострий імунокомплексний процес
ДК – дієнові кон'югати
ЕАА – екзогенний алергічний альвеоліт
ЕМХ – експериментальна модель хвороби
ІК – імунні комплекси
ІКП – імунокомплексна патологія
ІП – інгібітор протеаз
КАСК – комплементарна активність сироватки крові
КТ – каталаза
ЛП – “легені пташника”
МГ – макроглобулін
МДА – малоновий діальдегід
НСТ – тест нітросинього тетразоліну
ПАК – протеолітична активність плазми крові
ПЯЛ – поліморфноядерні лейкоцити
ПЕВМ – персональна електрично-обчислювальна машина
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
ПОС – прооксидантна система

СРП – С-реактивний протеїн

СХ – сироваткова хвороба

СОД – супероксиддисмутаза

СД – специфічна десенсибілізація

ТП – тимолова проба

ФХ – фактор Хагемана

ХГІК – хронічна гіперімунокомплексемія

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЦСП – цинк-сульфатна проба

ВСТУП

Актуальність теми. За даними експертів ВООЗ, алергічні захворювання залишаються однією з найважливіших медико-соціальних проблем. У світі за останні десять років кількість хворих на алергічну патологію збільшилася з 10 % до 20-30 %, серед яких особливе місце займає екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) [41, 47, 128].

На сьогодні уже відомі причини розвитку алергічного альвеоліту, проте патогенетичні механізми його формування до кінця не з'ясовані. Невирішеними є питання, які стосуються ролі та особливостей порушення стану білкового обміну в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту, особливо в динаміці його розвитку. У плані корекції можливих порушень білкового обміну при цій імунокомплексній патології перспективним є застосування ретаболілу.

Останній стимулює синтез нуклеїнових кислот і структурних білків, посилює тканинне дихання та окисне фосфорилювання в скелетних м'язах з накопиченням макроергів (АТФ, креатинінфосфата), збільшує кількість природних кілерів та цитотоксичних Т-лімфоцитів, продукцію інтерлейкіну-2, стимулює діяльність макрофагів, скеровану на захоплення імунних комплексів, що утворюють аутоімунні депозити в органах [14].

У доступній нам літературі відсутні дослідження, які присвячені вивченню стану білкового обміну в морських свинок в динаміці формування алергічного альвеоліту (АА) та впливу на його порушення препарату ретаболілу. 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 основні ланки патогенезу порушень білкового обміну в морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та встановити вплив на них ретаболілу.

Завдання дослідження:

- 1) Вивчити стан окремих показників білкового обміну в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту.
- 2) Оцінити стан протеїназо-інгібіторної системи плазми крові морських свинок за умов формування алергічного альвеоліту.
- 3) На моделі імунокомплексної патології дослідити стан пероксидації ліпідів і антиоксидантної системи в печінці морських свинок.
- 4) З’ясувати зміну показників активності мембранозалежних ферментів і гострофазових білків у крові тварин в динаміці розвитку експериментальної моделі хвороби.
- 5) Встановити коригуючий вплив ретаболілу на порушені показники білкового обміну, протеїназо-інгібіторної системи, перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту та активності трансаміназ за умов формування алергічного альвеоліту.

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

Предмет дослідження: показники білкового обміну морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом до та після введення цим тваринам ретаболілу.

Методи дослідження:

- біохімічні: оцінювали білковоутворюючу функцію печінки за вмістом загального білка, альбуміну та глобулінових фракцій сироватки крові; стан протеїназо-інгібіторної системи – за протеолітичною активністю крові, концентрацією α_1 -інгібітора протеаз та α_2 -макроглобуліну; функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем – за вмістом в печінці малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, супероксиддисмутази, каталази; функціональний стан мембранних структур – за активністю аспартатамінотрансферази і аланінамінотрансферази в крові; для оцінки функціонального стану печінки проводили визначення деяких показників: тимолову і цинк-сульфатну проби; порушення процесів утворення азотистих продуктів на кінцевих етапах білкового обміну і детоксикаційної функції печінки, а також окремі показники гострофазових білків оцінювали за концентрацією сечовини, сечової кислоти, С-реактивного протеїну, фібриногену в крові;
- математичні: опрацювання цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на основі комплексного біохімічного дослідження встановлено, що пізній період (54-а, 64-а доби) експериментального алергічного альвеоліту викликає більш суттєві порушення білковоутворюючої функції печінки (зниження концентрації загального білка, альбумінів та зростання α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулінів), протеїназо-інгібіторної системи (активізація протеолітичної активності та зниження α_1 -інгібітора протеаз і α_2 -макроглобуліну), функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем (зростання вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та зниження активності супероксиддисмутази і каталази), показників гострофазових білків (підвищення С-реактивного протеїну, фібриногену) і активності мембранозалежних ферментів (зростання активності аспартат- і аланінамінотрансферази), ніж у ранній період (34-а, 44-а доби) цієї імунотоксичної патології.

Уперше доведено виражену коригуючу дію ретаболілу на порушені показники білкового обміну, прооксидантної і антиоксидантної систем, активності мембранозалежних ферментів у крові і печінці, що виникли за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень розширюють існуючі уявлення про патогенез експериментального алергічного альвеоліту, а також про роль у цих механізмах білкового обміну, продуктів пероксидного окиснення ліпідів, активності мембранозалежних ферментів і вплив на ці процеси ретаболілу. Виражена коригуюча дія ретаболілу вказує на доцільність та перспективність його подальшого вивчення в клініці внутрішніх хвороб з метою корекції цих порушень при алергічному альвеоліті та розробки методичних рекомендацій.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, Івано-Франківського національного медичного університету, 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 самостійно проведено пошук і огляд літератури за темою дисертації, обґрунтовано програму досліджень, відтворено модель алергічного альвеоліту у тварин, вивчено методику дослідження. Самостійно виконано всю 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 і обговорені на I-ій 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), на всеукраїнській науково-практичній конференції „Медична наука-2009” (Полтава, 2009).

Публікації. За матеріалами дисертації надруковано 9 наукових праць, з них 5 статей у провідних фахових виданнях ВАК України та 4 тези доповідей на всеукраїнських і міжнародних конгресах та конференціях.

РОЗДІЛ 1

ЕКЗОГЕННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ АЛЬВЕОЛІТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіологія екзогенного алергічного альвеоліту

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) займає особливе місце серед патології алергічного генезу бронхолегеневого апарату.

За останні десятиліття розповсюдженість алергічних альвеолітів суттєво зростає і досягає 42 на 10000 населення. Це пояснюється зростаючою екологічною агресією, широким застосуванням різноманітних лікарських препаратів і харчових добавок, впливом шкідливих виробничих факторів та стресу. У практичній роботі лікаря спостерігаються випадки як гіпо-, так і гіпердіагностики цього захворювання, тому несвоєчасна і неправильна діагностика АА призводить до розвитку різноманітних ускладнень, а також до застосування лікарями неадекватного лікування [30, 171, 174, 178].

На сьогодні відомо понад двадцять професій, серед яких виникає екзогенний АА і описано до тридцяти видів цієї патології [34, 35, 36, 116, 128, 173, 177, 250].

Описано такі назви екзогенного алергічного альвеоліту: "легені мельника", "легені фермера", "хвороба голубоводів", "легені любителя птиць", "легені пташника", "легені осіб, які працюють з солодом", "легені грибника", "хвороба тютюноводів", "хвороба робітника деревообробного підприємства", "хвороба сортувальника шерсті", "легені особи, яка працює з миттям сиру", алергічна пневмонія, екзогенний гранульоматоз легень, алергічний пневмоніт, преципітинова пневмонія [6, 15, 83, 90, 91, 92, 95, 96, 116, 155, 156, 159, 160, 161, 162, 172, 212, 214].

Етіологічним чинником формування екзогенного АА здебільшого є алерген, який в основному міститься у повітрі і потрапляє в організм людини інгаляційним шляхом. Перманентно зростає кількість видів екзогенного АА

через те, що хворий постійно вдихає ті або інші речовини і це переважно пов'язано з певною професією або родом занять осіб, які захворіли [55, 115, 246].

Здебільшого алергенами АА є спори грибів, які знаходяться у прілому сіні, корі клена, цукровій тростині; крім цього може бути рослинний порошок, білкові антигени, лікарські препарати, антигени домашнього пилу [111, 112, 113, 150].

Одним з різновидів екзогенного АА є “легені пташника”. Це захворювання виникає внаслідок вдихання специфічних антигенів, що містяться в пір'ї, пташиному калі, тканинах птиць і виявляється в 5-8 % пташників. Головними причинами формування захворювання у пташників є професійні алергени: пір'я, пух, мікроорганізми, комбікорм, пташиний кал, сироватка крові. Описано в літературі розвиток екзогенного АА в осіб, які мали контакт з тютюном на різних етапах його переробки [76, 77, 78, 79, 80, 249].

Відомо, що після застосування жінками фолікуліну або в осіб, які мали тривалий контакт з фолікуліном, розвивається АА [21, 157, 162].

Описано виникнення екзогенного АА у робітників ковбасного, сирового та шампінйонового виробництва. Відомий випадок розвитку гострого токсико-алергічного альвеоліту після прийому алкоголю. Ця патологія зустрічається у жителів сільськогосподарських районів. Може розвиватися алергічна реакція на деякі види грибів, інтенсивний ріст яких відмічається в житлових приміщеннях [249].

Виявили розвиток екзогенного АА у робітників відділку очищення лісу шведського лісопильного заводу внаслідок сенсibiliзуючого впливу окремих фунгіцидних речовин, які використовувалися для обробки деревини з метою запобігання розмноження грибів, особливо пентахлорфенолів [55, 115, 117, 128, 247, 248].

В осіб, які мали безпосередній контакт з грибами *Pleurotuspstreatus* встановили розвиток екзогенного АА [105].

У жінки після тривалого прийому сульфадіметоксипіридазину впродовж 12 місяців по 1г в день виник екзогенний алергічний альвеоліт.

Спостерігався випадок розвитку екзогенного АА в медичного працівника, який переїхав у нове службове приміщення [55, 105, 116].

Таким чином, етіологічні фактори виникнення екзогенного алергічного альвеоліту розподіляють на декілька груп: 1) медикаменти (пеніцилін, нітрофурани, солі золота, ферменти, інсектициди); 2) пліснява (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*); 3) порошок рослинного та тваринного походження; 4) білкові антигени (пташиний кал, пір'я, домашній порошок, підстилка); 5) харчові антигени (сир, гриби, мука, солод); 6) термофільні актиноміцети [55, 114, 115, 116, 117, 214, 215].

Головними причинами алергічних реакцій імунокомплексного типу є алергени, що повторно потрапляють в організм, наприклад, медикаменти (пеніцилін, сульфаніламід та ін.), антитоксичні сироватки, плазма крові, гомологічні γ -глобуліни, інгаляційні алергени (домашній пил), бактеріальні та вірусні антигени, а також ті, що утворюються в самому організмі, наприклад, при розвитку інфекційних захворювань, гельмінтозах, пухлинному рості, парапротейнеміях, харчові продукти (молоко, яєчний білок) [216, 217, 244, 245].

1.2. Патогенез екзогенного алергічного альвеоліту

Відомо з літератури, що різноманітні за клінічними проявами алергічні реакції мають спільні патогенетичні механізми. Виділяють три стадії алергічних реакцій: імунологічну, біохімічну (патохімічну) і патофізіологічну, або стадію функціональних і структурних порушень [101, 102, 105]. Пусковим механізмом розвитку АА є гіперчутливість третього типу алергічних реакцій [33, 55, 80, 128, 219, 220].

Імунологічна стадія імунокомплексного механізму пошкодження тканин полягає у тому, що у відповідь на потрапляння антигену в організмі

утворюються антитіла (IgG, IgM). Їх взаємодія відбувається в крові і міжклітинній рідині. IgG і IgM мають здатність при контакті з антигеном утворювати преципітати, які називають імунними комплексами. Здебільшого високий рівень преципітуючих IgG та IgM виявляється на 5-7 добу після появи антигену в організмі, а хвороби, в патогенезі яких вони відіграють значну роль, імунокомплексними [55, 56, 57, 66, 67, 117, 221, 230].

В залежності від співвідношення антигену і антитіл виділяють такі види імунних комплексів:

а) невеликі розчинні комплекси – утворюються у великому надлишку антигену або у разі одновалентних антигенів. Ці комплекси циркулюють в організмі тривалий час і мають слабку пошкоджувальну дію;

б) преципітовані, нерозчинні комплекси – утворюються в еквівалентних співвідношеннях антигену і антитіл. Вони швидко видаляються з кровотоку і тому пошкодження не викликають;

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

г) великі комплекси – утворюються в надлишку антитіл. Вони швидко видаляються з кровотоку макрофагами, тому не мають патогенної дії [50, 66, 67, 115, 175, 176].

ІК фагоцитуються та метаболізуються здебільшого без шкідливих для організму наслідків. Ці комплекси можуть відкладатися в стінках альвеол і дрібних бронхіолах, викликаючи запалення, яке проявляється бронхіолітом та альвеолітом [4, 33, 34, 40, 46, 163, 223, 224, 233, 234, 235].

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

печінкою, меншою мірою – нирками, легенями, селезінкою), так і при патології, коли вони включаються у роботу ефекторних ланок імунної відповіді. За цих умов їх дія значною мірою залежить від співвідношення АГ і АТ в комплексах. При переважанні АТ чи незначному переважанні АГ (достатній синтез АТ; ІК великих і середніх розмірів) комплекси швидко преципітують і концентруються у місці проникнення збудника в організм, активізуючи макрофаги і місцевий запальний процес [55, 56, 57, 66, 116, 117, 225, 227, 228].

Якщо у складі ІК домінують АГ (недостатній синтез АТ; ІК малих розмірів), то утворюються розчинні сполуки, здатні тривало циркулювати у крові аж до відкладання в судинах нирок, шкіри тощо. Звільнення в результаті цього анафілатоксинів, лейкотрієнів, протеолітичних ферментів, полікатіонних білків, активація хінінової системи може зумовити пошкодження власних тканин (імунокомплексне запалення). Власне, цей механізм переважає у розвитку сироваткової хвороби, гломерулонефритів, артеріїтів, альвеолітів [55, 115].

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

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

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

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

До такого ж наслідку можуть призводити й інші фактори:

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

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

3) захворювання печінки, внаслідок чого зменшується катаболізм ІК.

ЦІК можуть виконувати захисну функцію в організмі, а за певних умов, які описані нижче, стають патогенними:

1) тривалістю циркуляції імунних комплексів в організмі;

2) структурними і функціональними властивостями комплексів антиген + антитіло, зокрема розмірами комплексів і їх структурою;

3) місцем утворення комплексів [55, 66, 67, 68, 117, 162, 229, 232].

Для розвитку імунокомплексних пошкоджень сприятливими факторами є:

а) умови, при яких швидкість утворення імунних комплексів значно перевищує швидкість їх елімінації;

б) зрушення комплементарної системи;

в) функціональні дефекти системи мононуклеарних фагоцитів.

Елімінація імунних комплексів за фізіологічних умов 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. Це призводить до порушення мікроциркуляції і до вторинного ураження тканин, в яких є фіксований імунний комплекс, аж до некрозу [55, 67, 68, 115, 137, 138, 139, 140, 141, 241, 242].

Якщо утворення імунних комплексів відбувається в крові або лімфі, а згодом в різних тканинах і органах, розвивається системна (генералізована) форма алергії (наприклад – сироваткова хвороба) [107, 108, 109, 110].

Місцеві (локальні) форми алергії (наприклад, мембранозний гломерулонефрит, васкуліти, періартеріїти, альвеоліти, феномен Артюса), як правило, розвиваються за умов формування імунних комплексів поза судинами і фіксування їх в певних тканинах [231, 236, 237].

У зв'язку з фіксацією у тканинах імунних комплексів, а також активізацією реакцій з їх видалення в тканинах і крові з'являються медіатори алергії. З цього моменту починається патохімічна стадія алергії. При цьому активізуються біохімічні системи плазми крові: система комплементу, калікреїн-кінінова система, система згортання крові. Стимуляція двох останніх пов'язана з пошкодженням імунними комплексами судинної стінки, що призводить до активації фактора Хагемана [55, 116, 117].

У результаті стимуляції гранулоцитів і мононуклеарних клітин виділяється ряд БАР (лейкотрієнів, простагландинів, хемоатрактантів, вазоактивних агентів, прокоагулянтів і ін.), лізосомальних ферментів, основних катіонних білків, вільних радикалів і пероксидів, що потенціює і розширює масштаб і ступінь пошкодження клітин і неклітинних структур. В алергічних реакціях III типу важливу роль відіграють гістамін, серотонін, які містяться в базофілах, тромбоцитах і базофілах крові. Вони активізуються за допомогою C3a- і C5a-компонентів комплементу [128].

Сприяє відкладанню імунних комплексів підвищена проникність судинної стінки, яка виникає у разі включення реакінового (I типу) алергічного механізму. При цьому з базофілів виділяються БАР. З них найважливішу роль відіграють речовини, які виділяються з тромбоцитів під дією тромбоцитаактивуєчого фактора. Саме вони зумовлюють підвищення судинної проникності і сприяють включенню імунокомплексного механізму пошкодження тканин (III тип алергічної реакції). Здебільшого до цих двох механізмів приєднується (IV тип) реакція сповільненого типу, яка супроводжується утворенням гранульом. Її приєднання викликане особливостями алергену. У деяких 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 [55, 115, 117, 238, 240].

Встановлено активізацію комплементу за альтернативним або навіть за класичним шляхом алергенами з деяких грибів, екстрактами з порошу запліснявілого сіна, тютюну та інших джерел.

У патогенезі екзогенного АА в експерименті показано участь реакції, яка викликана активованими альвеолярними макрофагами. Описано, що в сироватці крові 80 % хворих з “легенями фермера” було знайдено преципітуючі антитіла до антигенів гниючого сіна. Патогенна роль антитіл у хворих з “легенями фермера” в даний час заперечується, оскільки у великій кількості практично здорових фермерів, які мають контакт з гниючим сіном, також виявлено преципітуючі антитіла.

Важливу роль відіграють клітинно-опосередковані реакції у патогенезі екзогенного АА. На сьогодні немає повного уявлення про ступінь та характер участі кожного з імунопатологічних механізмів в розвитку хвороби. Не на достатньому рівні вивчені питання місцевої імунопатології, що також має суттєве значення в механізмах екзогенного АА, через те, що проникнення етіологічного агенту відбувається через респіраторний тракт, і реакція легень в багатьох випадках буде визначати початок та подальший розвиток хвороби. Невиясненими є різні аспекти взаємозв'язку та взаємодії локальних та системних процесів при цьому захворюванні. Не вивчено до кінця питання імунопатогенезу із врахуванням стану імунної системи [76, 77, 78, 116, 128].

Встановлено, що розвиток хронічного екзогенного АА зумовлений клітинно-опосередкованими механізмами, де найбільшу роль відіграють місцеві процеси, а не системні реакції. Місцеві зміни в прикореневих лімфовузлах легень не співпадають з такими в периферичній крові. Важливе значення в патогенезі цього захворювання має вивчення локального легеневого імунітету. Участь легень в імунітеті при екзогенному АА доведено за допомогою дослідження бронхолегеневого лаважу. Суттєву роль в розумінні

патогенезу екзогенного АА відіграє наявність бактеріальної флори в харкотинні хворих на екзогенний АА [34, 55, 117].

Встановлено, що при екзогенному АА розвивається недостатність Т-лімфоцитів і порушується склад тканинних ферментів в легеневій тканині [55, 66, 67, 68, 71, 84, 85, 94, 97, 116, 117, 128].

Вивчення патогенетичних механізмів розвитку екзогенного алергічного альвеоліту, зокрема при його різновидності "легені пташника", показало, що у формуванні цієї патології беруть участь неспецифічні і специфічні механізми пошкодження та захисту організму [76, 77, 128].

Виявлено, що рівень імуноглобулінів М, G, E у крові не змінювався у пташників з факторами ризику, а також з преморбідним станом і в робітників птахофабрик, які контактували з алергеном. Водночас 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 [55, 66, 128].

Встановлено у пацієнтів з хронічною формою АА, які працювали на птахофабриці з тривалістю контакту з птицею від 2 до 40 років (щоденно від 30 до 40 хв.), зниження в сироватці крові імуноглобулінів А, натомість рівень Ig G і М не відрізнявся від здорових осіб. Лисицин Ю.В. [77] показав, що в пташників зі стажем роботи на птахофабриці 5-9 років підвищується рівень циркулюючих імунних комплексів в 50 % пташників, зростає вміст імуноглобулінів А, G, знижується лізоцимна активність та кількість Т-клітин в сироватці крові. Також виявлено, що у хворих на хронічну форму екзогенного АА спостерігається значне збільшення глобулінових фракцій, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ [115, 117, 128].

Для вивчення патогенезу при екзогенному АА важливе значення мають дослідження у хворих циркулюючих імунних комплексів через те, що вони здебільшого в організмі виконують захисну функцію, але разом з тим за

певних обставин ЦІК можуть відігравати роль пошкоджуючих факторів. Встановлено, що у хворих на гостру форму екзогенного АА підвищується вміст ЦІК. Ці дані дають підставу разом з іншими тестами стверджувати про залучення імунокомплексного механізму пошкодження тканин при цьому захворюванні. Вивчали кількість теофілінчутливих та теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на гостру і хронічну форму екзогенного АА. Виявляли їх у крові, що свідчило про пригнічення клітинної ланки імунітету. В цей же час встановлено, 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 [128].

Дослідження комплементарної активності сироватки крові у хворих зі стажем роботи на птахофабриці 1-5 років показало зниження її, що свідчить про пригнічення захисних властивостей крові і організму в цілому. КАСК у хворих за умови стажу роботи 6-10 років і 11-15 років зазнала зворотних змін. Даний 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. Цей показник не відрізнявся від показників контрольної групи [115].

В залежності від стажу їх роботи на птахофабриці у хворих на хронічну форму екзогенного алергічного альвеоліту показано, що змінюються окремі показники електролітного обміну. Зокрема, знижується концентрація фосфору і зростає вміст калію у сироватці крові хворих, особливо зі стажем роботи 11-20 років. Отримано дані, які свідчать про розвиток гіперкаліємії та гіпофосфоремії. Інші електроліти – натрій, кальцій, хлор не зазнавали суттєвих змін, вони знаходилися на рівні групи здорових осіб. Отже, результати досліджень дозволяють стверджувати, що калій та фосфор приймають участь в механізмах пошкодження при екзогенному АА [128].

Встановлено, що у пацієнтів зі стажем роботи від 1 до 20 років на птахофабриці зростають НСТ-тест, показники пошкодження нейтрофілів та

лімфоцитів, фагоцитарна активність лейкоцитів, активність кислої фосфатази в лімфоцитах та знижується активність лужної фосфатази в нейтрофілах периферичної крові, що свідчить про наявність механізмів захисту, стимуляцію процесів метаболізму лейкоцитів в умовах дії антигенних факторів [115, 117, 128].

Відомо з літератури, що процеси перекисного окиснення ліпідів відіграють важливу роль в патогенезі різних захворювань внутрішніх органів, у тому числі захворювань бронхолегеневого апарату і з метою корекції порушень ПОЛ і АОС застосовуються антиоксидантні препарати [7, 9, 12, 16, 18, 22, 23, 24, 27, 28, 31, 38, 61, 62, 88, 148, 222]

Експериментальними дослідженнями при алергічному альвеоліті показано участь процесів прооксидантних і антиоксидантних систем в крові, у легеневій та печінковій тканинах у морських свинок в патогенезі цього легеневого захворювання [118].

Результати вивчення ДК, МДА, СОД і каталази в крові морських свинок з експериментальним АА свідчать про поступове зростання продуктів ПОЛ в ранні й пізні періоди розвитку захворювання, також підвищення активності ферментів АОС, особливо на 30-у добу експериментального алергічного альвеоліту, та їх суттєве зниження у пізній період формування даного легеневого захворювання [118, 119].

Одержані результати дають підставу стверджувати, що у морських свинок при алергічному альвеоліті розвиваються порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи [118, 119].

З метою визначення коригуючого впливу на вміст продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів, МДА та активності ферментів СОД і каталази АОС, застосовувався антиоксидант альфа-токоферолу ацетат [120, 121].

Дослідження продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС в легенях тварин з експериментальним АА показало, що періоди розвитку захворювання впливають на процеси пероксидації ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи. Зокрема, ранній період (30 доба) характеризується

активізацією процесів ПОЛ та компенсаторним зростанням активності СОД і каталази, на 40-у добу – супроводжується подальшим підвищенням вмісту ДК і МДА та незначним зниженням АОС і пізній період (60 доба) проявився найвищим ступенем пероксидації ліпідів та суттєвим зниженням активності СОД і каталази в легенях при експериментальному АА [116, 117, 122].

Автором було вивчено функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи в печінковій тканині морських свинок при експериментальному АА в залежності від періодів розвитку захворювання та статі тварин. Для характеристики процесів пероксидації ліпідів і активності ферментів АОС вибрали печінкову тканину через те, що вона є одним з найбільше чутливим внутрішнім органом до продуктів перекисного окиснення ліпідів [147], тим більше, що раніше Регеда М.С. [128] в клініці на хворих спостерігав порушення функціонального стану печінки при одному з різновидів екзогенного алергічного альвеоліту “легені пташника” і виявив наявність біохімічного синдрому цитолізу гепатоцитів [115].

Експериментальними дослідженнями [54, 58, 59, 123] показано важливу роль та порушення процесів пероксидації ліпідів і стану активності ферментів антиоксидантного захисту в патогенезі алергічного альвеоліту. Встановлено, що на 14-у і 24-у доби експерименту зростає вміст продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС, а в пізній період розвитку АА виникає подальше інтенсивне утворення ДК і МДА та зниження активності СОД і каталази в легенях, нирках, наднирниках, крові [55, 116, 117].

Роботами [56, 57, 67, 68] показано, що в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту важливу роль відіграють порушення показників гуморального та клітинного імунітету і неспецифічної резистентності організму морських свинок, і доведено їх пряму участь в патогенетичних механізмах формування цього імунотоксичного захворювання. Зокрема, виявлено, що алергічний альвеоліт супроводжується поступовим зниженням рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів і Т-супресорів на 34-у,

44-у, 54-у і 64-у доби експерименти, що свідчить про пригнічення клітинної ланки імунітету [129, 130, 131].

Результати експериментальних досліджень показали зростання рівня великих, середніх і малих ЦІК, вмісту В-лімфоцитів, імуноглобулінів А, М, G в крові, показників фагоцитарної активності лейкоцитів, НСТ-тесту, що дозволяє зробити висновок про те, що за умов розвитку АА (особливо на 54-у і 64-у доби експерименту) відбувається стимуляція гуморального імунітету та показників неспецифічної резистентності організму тварин [66, 67, 68, 71, 117, 132, 133]. Таким чином, показано, що показники гуморального та клітинного імунітету, неспецифічної резистентності організму в крові інтактних морських свинок та у тварин з АА в різні періоди його формування мають важливе значення для характеристики особливостей функціонального стану імунної системи, перебігу, активності алергічного процесу і патогенезу, діагностики та лікування алергічного альвеоліту [116, 117].

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 АА. Підвищення проникності стінок судин призводить до набряку тканин і сприяє проникненню імунних комплексів середнього і малого розміру з крові у тканини, у тому числі – в стінки судин з розвитком васкулітів. Активізація 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 [55, 116, 117, 128].

Важливу роль відіграють імунокомплексні механізми в патогенезі захворювань, зумовлених екзогенними антигенами (екзогенний алергічний

альвеоліт, сироваткова хвороба, деякі форми алергії на лікарські препарати), аутоімунних хвороб (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, вузликовий періартеріт, тиреоїдит Хашімото), деяких інфекційних хвороб (гепатит В, гломерулонефрит) [248].

В експерименті імунокомплексні реакції відтворюють шляхом одноразового введення тварині великої дози чужорідної сироватки. Внаслідок цього розвивається *сироваткова хвороба*. Перші її морфологічні і клінічні ознаки з'являються на 8 добу і досягають максимуму на 12-14 добу після введення сироватки. На тваринах моделюють також місцевий імунокомплексний процес – *феномен Артюса*. Для цього кроликам підшкірно з інтервалами в 5 діб вводять 0,5–1 мл кінської сироватки. Поступово, починаючи з 3-го введення сповільнюється розсмоктування введеної сироватки і з'являється запальна реакція: гіперемія, набряк, який збільшується після кожного наступного введення сироватки. Згодом після 4-5 ін'єкцій виникає інтенсивна запально-некротична реакція шкіри і підшкірної клітковини в місці введення. Феномен Артюса можна одержати не тільки на шкірі, але й у внутрішніх органах. Для його розвитку потрібне значне накопичення преципітинів у крові. Сполука преципітинів з білком-алергеном викликає утворення імунних комплексів (преципітатів), які ушкоджують ендотелій капілярів і викликають запалення.

Отже, як видно з викладеного матеріалу, патофізіологічні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту до кінця не вивчені. Однак відомо, що найважливіше місце в патогенезі цього захворювання посідає імунокомплексний механізм пошкодження тканин. Разом з тим, пізніше включаються в алергічний процес I, II і IV типи алергічних реакцій [55, 66, 67, 68, 74, 76, 105, 115, 162, 179, 180].

1.3. Клінічна картина гострої, підгострої та хронічної форм екзогенного алергічного альвеоліту

Екзогенний алергічний альвеоліт може перебігати у вигляді гострої, підгострої або хронічної форми захворювання [51, 52, 63, 72, 82, 116, 117, 128, 162].

Здебільшого гостра форма АА розвивається через 5-8 годин після контакту з алергеном і швидко зникає після припинення його дії [134, 159].

Хворі на АА скаржаться на задишку, кашель, остуду. Під час аускультатії виявляється крепітація по усій поверхні легень, жорстке дихання, свистячі хрипи у разі залучення в процес дрібних бронхів.

У хворих на екзогенний АА можуть бути різні варіанти клінічного перебігу: за типом бронхіту, пневмонії і розвитку фіброзу легень [49, 55, 116, 181].

Оцінюють активність екзогенного АА за вираженістю клінічних ознак (задишка, підвищення температури), лабораторними показниками (підвищення ШОЕ, рівня сіалових кислот, С-реактивного білка, циркулюючих імунних комплексів в крові) та рентгенологічними даними (вогнищеві та інтерстиціальні зміни, наявність збільшених бронхопульмональних лімфатичних вузлів).

“Легені пташника” як один із різновидів АА виникає здебільшого після короткочасної, але зате достатньої інтенсивної експозиції антигену, навіть у разі невеликого стажу роботи пташників на птахофабриці. У переважній більшості випадків це відбувається під час генерального прибирання цехів, зміни підстилки, пересадки та підрахунку чисельності птиці. Робота такого роду супроводжується різким збільшенням заповиленості виробничих приміщень птахофабрик. Через декілька годин після цих робіт в деяких пташників виникають такі ознаки, як підвищення температури до 38-39 °С, нежить, задишка, сухий кашель, м'язовий біль, головний біль, біль в грудній клітці. Ці ознаки поступово зникають, як правило, через 2-3 доби [116, 117, 162].

Підгострий перебіг екзогенного алергічного альвеоліту розвивається у разі повторного контакту пташників з алергеном, при цьому 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, гарячкою, схудненням, погіршенням загального стану пташника до кінця робочого дня. Виявлено, що у вихідні дні та під час відпустки клінічна картина менш виражена, у разі поновлення роботи на птахофабриці симптоматика посилюється. Хворі здебільшого вказують на декілька разів перенесені ГРЗ, грип, бронхіт, пневмонію. Вислуховується під час аускультатії легень жорстке дихання, розсіяні сухі хрипи. У разі загострення підгострого екзогенного АА виявляється прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, появляється С-реактивний білок [117, 128, 162].

Хронічна форма екзогенного АА виникає внаслідок тривалого (багаторічного) впливу антигену на організм людини.

Якщо захворювання триває більше, ніж один рік, то вважають, що у таких пацієнтів має місце хронічний перебіг АА. Клінічна картина характеризується стабільно ознаками дихальної та серцевої (переважно правошлуночкової) недостатності і проявляється задишкою, кашлем з виділенням харкотиння, затрудненим диханням, відчуттям важкості в грудній клітці.

Під час аускультатії легень вислуховується дрібноміхурцеві хрипи з обох боків, жорстке дихання. Отже, як показує викладений матеріал, клінічні

ознаки при ЕАА дуже різноманітні, і це захворювання може перебігати у гострій, підгострій і хронічній формах.

1.4. Діагностика екзогенного алергічного альвеоліту

Діагностика гострого альвеоліту складається з анамнестичних даних (контакт з алергеном), клінічної картини та результатів лабораторного і рентгенологічного дослідження легень. Для верифікації діагнозу екзогенного алергічного альвеоліту важливе значення має постановка внутрішньошкірних проб, проведення провокаційних інгаляційних тестів та врахування результатів серологічного та імунологічного досліджень [1, 4, 9, 55, 95, 96, 99, 100, 156].

За допомогою серологічного дослідження виявляються різні види антитіл до підозрюваних алергенів у переважній більшості хворих [103].

Для етіологічної діагностики екзогенного АА важливе значення має проведення мікробіологічного аналізу матеріалів навколишнього середовища (зразки промислового сиру та рослинного порошу) [116, 128, 162, 243].

Окремим хворим проводять провокаційну пробу з метою уточнення діагнозу екзогенного АА, під час якої хворого поміщають в обстановку, в якій він захворів, та оцінюють, які при цьому відбуваються зміни стану хворого. Необхідно проводити таку пробу, коли причиною альвеоліту підозрюється мікрофлора, яка знаходиться в установках зволожувачів повітря. В зв'язку з можливістю погіршення стану хворого під час проведення такої проби її слід здійснювати в окремих випадках і з великою обережністю.

У важких випадках для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту проводять провокаційні інгаляційні тести [55, 115].

Бронхоальвеолярний лаваж є показником місцевого імунітету [93, 94, 96, 97]. В рідині бронхоальвеолярного лаважу в хворих на екзогенний АА виявлено збільшення абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, особливо клітин з популяції супресорів, та зменшення В-лімфоцитів. Для цього

захворювання характерний лімфоцитарний альвеоліт з перевагою Т-клітин, який визначається під час дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу. Встановлено, що в активній фазі захворювання здебільшого зустрічаються клітини з супресорним та цитотоксичним фенотипом Т3+, Т8+. У хворих на АА виявлено значне підвищення кількості лаброцитів, а також лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів в рідині бронхоальвеолярного лаважу. У період загострення АА встановлено розвиток лімфоцитозу і високі показники Т-лімфоцитів, протеолітичних ферментів (катепсину, імунореактивної еластази) в рідині бронхоальвеолярного лаважу.

Важливе значення для верифікації діагнозу має рентгенологічне дослідження легень [25, 75]. У хворих на гострий екзогенний АА знаходять підсилення сітчастості легеневого рисунку та слабо виражені дрібновогнищеві дисеміновані тіні в легенях. Після припинення контакту з алергеном вони спонтанно зникають [116, 162].

Рентгенологічна картина підгострого екзогенного АА характеризується сітчастою деформацією легеневого рисунка, яка виникає за рахунок інтерстиціального компоненту. У пацієнтів на екзогенний АА рентгенологічні зміни в легенях проявляються гранульоматозними утвореннями. Рентгенологічні ознаки проявляються появою більш вираженого пневмосклерозу та прогресуванням дисемінованих вогнищевих змін в легенях, інколи спостерігається рентгенологічна картина, яка описана як “сотові легені”, особливо за умови хронічного перебігу екзогенного АА.

Виділяють такі рентгенологічні симптомокомплекси в залежності від рівня і характеру переважно структурних порушень при екзогенному АА, їх розповсюдженості та динаміки [25, 29]:

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

Важливе значення для діагностики екзогенного АА має комп'ютерна томографія [145, 154]. Вона дозволяє 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 [152, 153].

Для діагностики екзогенного АА суттєву роль відіграє сканування легень з гелієм-67. При цьому виявляють підвищені показники фіксації гелію в легенях. Дуже рідко, в незрозумілих випадках діагностики цього захворювання рекомендують проводити відкриту біопсію легень.

Діагностичними критеріями екзогенного АА є обов'язкові та додаткові показники. До обов'язкових належать: наявність експозиції (виявлення антигену або його джерела), характерні респіраторні та загальні симптоми, наявність імунологічних показників – преципітини, високий рівень ЦІК (ЕА=РОК), зниження субпопуляцій Т-лімфоцитів-хелперів. До додаткових критеріїв належать типові зміни, які не можна пояснити іншими захворюваннями [1, 10, 11, 20, 26, 30, 43, 86, 89, 115, 183, 184].

Таким чином, як видно із вищезазначеного, екзогенний алергічний альвеоліт характеризується значним поліморфізмом клінічних і рентгенологічних проявів, які зумовлені етіологічними і морфологічними особливостями, характером перебігу та фазою розвитку захворювання [32, 185, 186, 187, 188].

1.5. Лікування екзогенного алергічного альвеоліту

Найважливішим фактором у терапії екзогенного алергічного альвеоліту є попередження подальшого контакту людей з антигеном.

За умови розвитку легкого перебігу захворювання ознаки хвороби зникають самостійно після припинення контакту з алергеном, тому медикаментозна терапія не є обов'язковою. Лікування екзогенного алергічного альвеоліту, як уже зазначалось, починається з усунування алергенів, які оточували

хворих і викликали захворювання, та припинення контакту пацієнта з цими алергенами, тому рекомендується змінити професію [146, 162]. В особливо тяжких випадках захворювання застосовують глюкокортикоїдні препарати (по 1-1,5 мг преднізолону на 1 кг маси тіла хворого на добу) декілька тижнів з наступним поступовим зменшенням дози аж до повної їх відміни. Тривалість лікування кортикостероїдами є винятково індивідуальною та залежить від клінічного ефекту. Одержано позитивний ефект від призначення інталу. Рекомендують вітамінотерапію, застосування різних адаптогенів (елеутерокока, пантокрину) в загальноприйнятих дозах курсами по 3-4 тижні, а також періодичне опромінення ультрофіолетовими променями (кварц) [48, 158, 164, 188, 189, 198, 205, 206].

У зв'язку з виявленими зрушеннями в імунній відповіді організму у разі лікування пташників з алергічними захворюваннями легенів для комплексної терапії доцільно включати препарати імуномодулюючої дії (нуклеїнат натрію, теофілін) [116, 117, 128, 190, 191].

Описаний позитивний вплив на хворих з екзогенним АА від застосування купренілу по 150-200 мг на добу впродовж 4-6- місяців [197, 199].

Рекомендують призначати для лікування антигістамінні та бронхолітичні засоби. Раціональне працевлаштування хворого та припинення контакту з етіологічними факторами поряд з призначенням антигістамінних, бронхолітичних та кортикостероїдних засобів є ключовими елементами терапії екзогенного алергічного альвеоліту [87, 195, 196, 200, 201].

Позитивні результати лікування екзогенного АА отримано внаслідок застосування гемосорбції, 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 азатиоприну (2 мг/кг). Пропонують приймати цитостатичні препарати по 10-20 мг/кг в поєднанні з преднізолоном по 20-40 мг в день при хронічному АА, який ускладнився фіброзом легень [192, 193].

З метою підвищення неспецифічної резистентності організму при екзогенному АА застосовують 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) [116, 128, 162, 194, 202, 203].

Для лікування хворих на екзогенний АА методи специфічної десенсибілізації абсолютно протипоказані [115, 117, 162, 204, 207].

Ряд авторів [118, 123, 130] показав позитивний коригуючий вплив антиоксидантів (альфа-токоферолу ацетату, тіотріазоліну і корвітину) на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в крові, легенях, печінці, нирках, наднирниках та імунної системи за умов розвитку алергічного альвеоліту в експерименті [58, 59].

Суттєві результати одержано після застосування антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату морським свинкам з експериментальним АА перорально в дозі 100 мг/кг маси тварини впродовж 10 діб [118, 122].

У результаті проведених досліджень встановлено, що у морських свинок з експериментальним АА після проведеної терапії антиоксидантом альфа-токоферолу ацетату спостерігалось зниження вмісту в крові ДК і МДА. Водночас активність ферментів АОС – СОД і КТ, навпаки, зростала порівняно з групою тварин, які не піддавались впливу цього антиоксиданту, що свідчило про гальмівну дію його на утворення продуктів перекисного окислення ліпідів та стимулюючий вплив на активність ферментів антиоксидантної системи в крові [166, 167, 168, 169, 170].

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 легенях 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 легенях за умови розвитку АА [119, 120, 122, 123].

Проведені експериментальні дослідження показали, що антиоксидант АТФА має коригуючу дію на вміст ДК, МДА і активність СОД в печінці при АА [122, 166].

В експерименті на морських свинках за умов розвитку АА показано коригуючу дію антиоксиданту тіотріазоліну на показники ПОЛ і АОС в нирках, наднирниках, крові [54, 58, 59].

Встановлено коригуючий вплив корвітину на показники гуморального та клітинного імунітету і фагоцитарної активності лейкоцитів за умов формування експериментального алергічного альвеоліту [66, 71].

Таким чином, проведений огляд літератури з етіології, патогенезу, клініки, діагностики і лікування екзогенного алергічного альвеоліту дозволяє стверджувати, що це захворювання за останнє десятиріччя постійно зростає, призводить до розвитку різноманітних ускладнень, періодів непрацездатності, інвалідності і навіть до смерті. Тому проблема патогенезу, діагностики та лікування ЕАА набула особливої гостроти і має соціально-економічне значення [55, 116, 117, 128, 162, 208, 209].

Діагностика цієї імунотоксичної патології є надзвичайно складною через відсутність типової клінічної картини, складність проведення комплексних імунологічних досліджень, недостатність знань лікарів [210, 211, 218].

На сьогодні залишаються не вивченими питання, які стосуються ролі та особливостей порушення стану білкового обміну в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту, особливо в динаміці його формування. Також не встановлено вплив препарату ретаболілу на порушені показники білкового обміну в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту. У цьому контексті, виходячи з вищенаведеного, можна зробити висновок про те, що тема дисертаційної роботи є актуальною і потребує проведення подальших всебічних експериментальних та клінічних досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження проведені на 130 морських свинках (самцях), з них 100 тварин були з алергічним альвеолітом і 30 інтактних морських свинок, масою 350-400 г. Відомо з літератури [37], що морські свинки є класичним об'єктом для вивчення алергічних реакцій. Досліди на тваринах виконувалися з дотриманням ухвали Першого національного конгресу з біоетики про захист хребетних тварин, які використовувалися для експериментальних та наукових цілей (Київ, 2001). Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 25 лютого 2008 року) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію.

Усі тварини розподілили на шість груп:

перша – інтактні морські свинки, контроль (30);

друга – морські свинки (20) з експериментальним АА (34-а доба від початку введення антигену) до лікування ретаболілом;

третья – морські свинки (20) з експериментальним АА (44-а доба від початку введення антигену) до лікування ретаболілом;

четверта – морські свинки (20) з експериментальним АА (54-а доба від початку введення антигену) до лікування ретаболілом;

п'ята – морські свинки (20) з експериментальним АА (64-а доба від початку введення антигену) до лікування ретаболілом;

шоста – морські свинки (20) з експериментальним АА після лікування ретаболілом, 5%-ий розчин якого триразово вводили внутрішньом'язово з розрахунку 2 мг/кг маси тіла через кожні 10 днів.

З метою кращої інтерпретації одержаних даних та раціонального опису результатів дослідження в дисертаційній роботі виділяли два періоди формування експериментального алергічного альвеоліту: ранній і пізній [66].

Ранній період охоплював групи морських свинок з АА на 34-у і 44-у доби експерименту. Пізній період включав тварин з АА на 54-у і 64-у доби експерименту.

Експериментальні дослідження здійснювалися на кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Проводили визначення показників, які характеризують стан білкового обміну (загальний білок, альбуміни, α_1 , α_2 , β , γ -глобуліни, С-реактивний протеїн, фібриноген, сечовина, сечова кислота, тімолова і цинк-сульфатна проби), протеїназо-інгібіторної системи (загальна протеолітична активність, інгібітора протеаз α_2 -макроглобуліну, α_1 -інгібітора протеаз), вивчали функціональний стан мембранних структур за вмістом АЛТ і АСТ в крові, функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем (ДК, МДА, СОД, КТ) в печінці інтактних морських свинок і за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту до та після застосування ретаболілу.

Тварин декапітували під ефірним наркозом на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби після введення антигену відповідно до методики відтворення експериментального АА, яка описана нижче, та забирали кров і печінку для проведення біохімічних досліджень.

2.1. Модель експериментального алергічного альвеоліту

У даній роботі нами була використана класична модель алергічного альвеоліту, запропонована Ореховим О.О., Кириловим Ю.А. [98].

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 діб внутрішньовенно вводили по 0,2 мл 1%-го розчину 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 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби експерименту.

2.2. Методи досліджень

2.2.1. Визначення концентрації загального білка біуретовим методом [44]

В основу методу покладено здатність білків реагувати в лужному середовищі з сірчаною кислотою міддю з утворенням сполук фіолетового кольору (біуретова реакція). Інтенсивність забарвлення розчину прямо пропорційна вмісту білків в плазмі крові.

До 0,1 мл плазми крові додавали 5 мл біуретового реактиву, потім змішували, уникаючи утворення піни. Визначали оптичну щільність проби через 30 хв. за допомогою фотоелектроколориметра (кювета з довжиною оптичного шляху 10 мм) при довжині хвилі 540 нм проти контрольного розчину, який готували шляхом додавання до 5,0 мл біуретового реактиву 0,1 мл 0,9 % розчину NaCl.

Концентрацію білка підраховували за формулою:

$$C = C_k \times E_d / E_k,$$

де C – концентрація білка, г/л;

C_k – концентрація білка в калібрувальному розчині, г/л;

E_d – оптична густина дослідної проби;

E_k – оптична густина калібрувальної проби .

2.2.2. Визначення фракцій білків сироватки крові методом електрофоретичного розділення на агарозі [44]

Наливали по 150 мл розведеного вероналового буферу у дві частини електрофоретичної камери, обережно виймали гелеву пластинку з пакета і клали на листок паперу. Просушували місце нанесення сироватки шляхом швидкого прикладання фільтрувальної смужки. На осушене місце розміщували фольгу (трафарет) для нанесення проб, потім в розрізи наносили розведену сироватку крові (1 частина сироватки + 6 частин буфера) дозатором по 0,005 мл і залишали на 5 хв. з моменту нанесення останньої проби. Видаляли надлишок сироватки за допомогою смужки фільтрувального паперу, фольгу обережно знімали, пластину з агарозою згинали і поміщали в камеру гелем вниз (так, щоб місце нанесення сироватки знаходилось з боку катоду), потім закривали камеру кришкою. Проводили електрофероз протягом 20 хв. при напрузі 100 В. По закінченню електроферозу пластинку виймали і занурювали у ванночку з фіксажем на 15 хв., потім її висушували, занурювали у ванночку з барвником на 10 хв. та 2-3 рази знебарвлювали. Промивали знебарвлену пластинку дистильованою водою і висушували. Розшифровували електрофореграми за допомогою денситометра.

2.2.3. Визначення показників тимолової проби [73].

Принцип методу полягає в тому, що при взаємодії сироватки крові із тимолово-вероналовим буфером з'являється помутніння внаслідок утворення глобуліно-тимоло-ліпідного комплексу.

До 6 мл тимолово-вероналового буферу додавали 0,1 мл досліджуваної сироватки крові, залишали стояти на 30 хв. при кімнатній температурі, після чого визначали оптичну густину на мікроаналізаторі ФП-901 Лабсистемс (Фінляндія) при 620 нм.

Результат розраховували за калібровочним графіком, який готували шляхом дослідження еталонних розчинів, та виражали в одиницях S-H (Shank-Noagland).

2.2.4. Визначення показників цинк-сульфатної проби [239]

Принцип методу полягає в тому, що при додаванні буферного розчину, який містить сульфат цинку, із сироватки крові осаджуються білки, переважно гама-глобуліни, виникає помутніння, яке визначають методом фотометрії.

У пробірку вносили 3,0 мл розчину, який містив 24 мг/л сульфату цинку, 0,01 М трис-(оксиметил)-амінометану та 3,66 ммоль фумарової кислоти. Додавали 0,05 мл досліджуваної сироватки крові. Перемішували та залишали стояти при кімнатній температурі на 30 хв. Після цього пробірку струшували та визначали оптичну густина на фотоколориметрі ФП-901 Лабсистемс (Фінляндія) при 620 нм.

Результат розраховували за калібровочним графіком, який готували шляхом дослідження еталонних розчинів.

2.2.5. Визначення концентрації сечовини в крові [44]

В основу принципу метода покладено те, що сечовина в присутності тіосемикарбазиду та солей заліза в кислому середовищі утворює комплекс з діацетилмонооксимом, інтенсивність забарвлення якого пропорційна вмісту сечовини в досліджуваній біологічній рідині.

Вносили в пробірку 0,01 мл плазми крові, додавали 1 мл розчину діацетилмонооксиму та 1 мл розчину тіосемикарбазиду (попередньо приготувавши їх з відповідних концентрованих розчинів, які входять до складу набору). Готували паралельно контрольну (додають калібрувальний розчин сечовини) і холосту (додають фізіологічний розчин) проби. Перемішували вміст пробірок і ставили в киплячу водяну баню на 10 хв., потім охолоджували протягом 2 хв. проточною холодною водою. Реєстрували оптичну густина на фотоелектроколориметрі КФК-3 при довжині хвилі 560 нм в кюветі 10 мм проти холостої проби.

Розраховували концентрацію сечовини за формулою:

$$C=16,64 \times E_D / E_K,$$

де С – концентрація сечовини в ммоль/л;

16,64 – концентрація сечовини в калібрувальному розчині, ммоль/л;

E_D – оптична густина дослідної проби;

E_K – оптична густина контрольної проби.

2.2.6. Визначення концентрації креатиніну в крові [44]

Принцип методики полягає в тому, що в результаті реакції креатиніну і пікринової кислоти в лужному середовищі утворюється забарвлена сполука, інтенсивність забарвлення якої пропорційна до концентрації креатиніну. У пробірці змішували 2,0 мл сироватки крові з 6,0 мл прозорого насиченого розчину пікринової кислоти. Через 5 хв. пробірку ставили на 15-20 сек. у водяну баню, потім вміст пробірки центрифугували. До 4,0 мл центрифугату добавляли 0,2 мл розчину NaOH і усе добре змішували. Через 10 хв. проби колориметрували при зеленому світлофільтрі (довжина хвилі – 530 нм; 500-560 нм) в кюветі з шириною шару 20 мм. Результати колориметрування порівнювали з аналогічними даними в контрольній пробі.

Контрольні проби готували шляхом додавання 0,2 мл розчину NaOH до 3,0 мл насиченого розчину пікринової кислоти і доводили об'ємом дистильованої води до 10 мл. Стандартну пробу опрацьовували так, як і дослідну, лише з тією різницею, що замість сироватки крові брали 2,0 мл робочого стандартного розчину. Вміст пробірки не центрифугували.

Концентрацію креатиніну визначали за формулою:

$$X \text{ ммоль/л} = \frac{E_{д.п.}}{E_{с.п.}} \times 0,088 \text{ ммоль/л},$$

де X – вміст креатиніну в сироватці крові;

$X_{д.п.}$ – екстинкція дослідних проб;

$X_{с.п.}$ – екстинкція значень оптичної густини контрольних проб;

0,088 ммоль/л – концентрація креатиніну в стандартній пробі.

2.2.7. Визначення концентрації сечової кислоти в крові [19]

Принцип методики полягає в тому, що пряме спектрофотометричне дослідження концентрації сечової кислоти у біологічному матеріалі ґрунтується на поглинанні сечовою кислотою ультрафіолетових променів у діапазоні 282-295 нм.

У пробірку вносили 0,3 мл сироватки крові. Пробірку встановлювали на 2 хв. на водяну баню (100 °С). Після цього пробірку охолоджували та додавали 3,0 мл дистильованої води, після чого встановлювали у термостат при 37 °С на 1 год. для екстрагування сечової кислоти. Потім пробірку встановлювали у центрифугу та проводили центрифугування. Весь об'єм центрифугу переносили у кювету 10 мм та визначали екстинкцію на спектрофотометрі СФ-46 при 289 нм. Концентрацію сечової кислоти розраховували за калібровочним графіком, який будували, використовуючи стандартний розчин сечової кислоти.

2.2.8. Визначення концентрації фібриногену в крові [19]

Принцип методики полягає в тому, що відбувається згортання фібриногену плазми хлоридом кальцію, висушування та зважування згустку.

До 1 мл плазми крові додавали 0,1 мл 5%-ого розчину хлориду кальцію, перемішували і негайно включали секундомір та визначали час згортання. Утворений фібрин намотували на скляну паличку, яку витягували із пробірки лише після того, як завершувалося утворення фібрину. Фібрин знімали з палички за допомогою беззольного фільтру. Стискаючи фільтр, всередині якого знаходився згусток фібрину, видаляли сироватку. Згусток поступово пересували по фільтру до повного зникнення залишків рідини. Висушений таким чином фібрин зважували на торсійній вазі з точністю до 1 мг.

Для перерахунку концентрації фібриногену в грамах на літр отриману масу фібрину в міліграмах множили на коефіцієнт 0,222.

2.2.9. Визначення С-реактивного протеїну в крові [182]

АнтиСРБ-латекс-реагент є суспензією латексних частинок, покритих антитілами проти С-реактивного білка. При змішуванні цього реагенту із сироваткою, яка містить С-реактивний білок у концентрації понад 6 мг/л, у результаті реакції між антитілами і С-реактивним білком виникає аглютинація латексних частинок. Для кількісного визначення СРБ аналізують різні розведення досліджуваного зразка сироватки крові. Рівень С-реактивного білка оцінюють за останнім розведенням, у якому була виявлена аглютинація.

У лунки тест-пластини вносили досліджувану сироватку крові у кількості 20 мкл і додавали АнтиСРБ-латекс-реагент у кількості 20 мкл. Швидко змішували до отримання гомогенного стану. Обертали тест-пластину зі швидкістю 80-100 об/хв на протязі 2 хв. Розвиток аглютинації слід спостерігати між 2-ю та 3-ю хв.ами від початку обертання тест-платини.

Для кількісного визначення попередньо готували розведення досліджуваної сироватки крові, після чого проводили процедуру дослідження кожного розведення, як вказано вище. Розраховували концентрацію С-реактивного білка за формулою: $\text{СРБ (мг/л)} = 6 \times \text{найбільше розведення із позитивною реакцією}$.

2.2.10. Визначення загальної протеолітичної активності плазми крові [13]

В основу методики покладено принцип, який полягає в тому, що при інкубації білкових азосполук у присутності активаторів та інгібіторів протеолізу, що містяться у тканинах, відбувається лізис азоальбуміну (розпад низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (розпад високомолекулярних протеїнів) та азоколагену (колагеноліз), інтенсивність якого оцінювали за ступенем забарвлення інкубаційного середовища на спектрофотометрі СФ - 46 при довжині хвилі 440 нм.

У пробірку для визначення протеолітичної активності сироватки, яка містила 1,5 мл боратного буфера і 1 мг азоальбуміну (азоказеїну або азоколагену) додавали 0,5 мл сироватки крові, інкубували при 37 °С протягом 15 хв. Додавали 2 мл дистильованої води у всі пробірки і залужували середовище 5 моль/л розчином NaOH (50 мкл). Фільтрували вміст пробірок для видалення непрореагованої азосполуки і визначали екстинкцію розчинів на спектрофотометрі СФ-46 ($\lambda=440$ нм) проти розчину порівняння (0,5 мл дистильованої води, 1,5 мл боратного буфера, 1 мг азосполуки). Визначали протеолітичну активність в одиницях екстинкції на 1 мл сироватки на 1 год.

2.2.11. Визначення вмісту α_2 – макроглобуліну (α_2 – М) в сироватці крові [13]

Принцип методу полягає в тому, що α_2 - М утворює з трипсином активний комплекс, який є нечутливим до дії інгібітору з бобів сої. Додають до сироватки надлишкові по відношенню до усіх трипсинзв'язуючих білків кількості трипсину, і тим забезпечується повне насичення α_2 - М ферментом. Надлишок трипсину інактивують соєвим інгібітором, який повністю нейтралізує вільний трипсин та не діє на комплекс трипсину з α_2 - М, який має здатність розщеплювати хромогенні субстрати, зокрема N-бензоїл-DL-аргінін-пара-нітроанлід (БАПНА).

Для визначення α_2 - М застосовували трипсин („Spofa”, Чехія), який розчиняли з розрахунку 5,5 мг на 5 мг 0,0025 N HCl, ex tempore розбавляли 0,05 моль/л фосфатним буфером в 4 рази. Готували хромогенний субстрат БАПНА перед використанням наступним чином: 43,5 мг субстрату (0,001 моль/л розчин) суспендували в 1 мл ацетону, додавали 70 мл 0,05 моль/л фосфатного буферу (рН 7,6) та ставили в водяний термостат при температурі 80 °С на 30 хв. Об'єм розчину після цього доводили до 100 мл названим буфером.

До 0,4 мл сироватки розбавленої в 20 разів, додавали 0,3 мл розчину трипсину (250 мкг на 1 мл). З метою утворення комплексу α_2 - М - трипсин витримували суміш 15 хв., загальний об'єм проби доводили до 1 мл 0,05 моль/л

фосфатним буфером (рН 7,6) та додавали 3,2 мл 0,001 М розчину БАПНА. В термостаті експонували проби при температурі 30 °С 30 хв. Комплекс α_2 - М-трипсин розщеплює БАПНА. Це призводить до утворення пара-нітроаніліну, кількість якого є мірою активності трипсину в комплексі з α_2 - М. Зупиняли реакцію шляхом додавання 1,4 мл 5 % розчину фосфорновольфрамислової кислоти в 1 моль/л ацетатному буфері (рН 4,5).

Проводили контрольні проби так само, як дослідні, тільки БАПНА додавали після фосфорновольфрамислової кислоти. Відділяли осад шляхом центрифугування проб при 3000 об/хв протягом 30 хв. та у прозорому супернатанті визначали оптичну густину на спектрофотометрі СФ - 46 при довжині хвилі 383 нм в кюветі з товщиною 10 мм, порівнюючи пробу з контролем.

Визначали кількість α_2 - М за калібрувальним графіком, в якому по осі абсцис відкладали кількість трипсину, а по осі ординат – оптичну щільність проб, в яких відбувся гідроліз БАПНА відповідною концентрацією трипсину.

Виразали кількість α_2 - М г/л сироватки крові.

2.2.12. Визначення вмісту α_1 - інгібітора протеаз (α_1 - ІІ) в сироватці крові [13]

Принцип методу базується на тому, що α_1 - ІІ сироватки крові пригнічує гідроліз трипсином N-бензоїл-DL-аргінін-пара-нітроаніліду (БАПНА). Водночас трипсин у комплексі з α_2 - М здатний розщеплювати БАПНА. Спочатку до плазми додають надлишкові по відношенню до усіх трипсинзв'язуючих білків кількості трипсину. Визначали вміст α_1 - ІІ за різницею між відомою кількістю трипсину і ферментом, який залишився після його взаємодії з інгібіторами плазми.

До 0,4 мл плазми крові, розведеної в 100 разів, додавали 0,2 мл трипсину (10 мкг), витримували впродовж 15 хв., при температурі 20 °С та доводили об'єм проби до 1 мл фосфатним буфером. Згодом додавали 3,2 мл 0,001 М

розчин БАПНА та розташовували у термостаті при температурі 35 °С протягом 20 хв. Зупиняли реакцію 1,4 мл 5 % розчину фосфорновольфрамової кислоти. Проводили контрольні проби так само, як і дослідні, тільки БАПНА додавали після фосфорновольфрамової кислоти. Разом з тим, паралельно ставили реакцію з трипсином без додавання сироватки. Відділяли осад шляхом центрифугування проб при 3000 об/хв та у прозорому супернатанті. Оптичну густину визначали на спектрофотометрі при довжині хвилі 383 нм в кюветі з товщиною 10 мм, порівнюючи пробу з контролем.

Визначали кількість α_1 - ІІ за калібрувальним графіком, в якому по осі абсцис відкладали кількість трипсину (1 - 10 мкг), а по осі ординат - оптичну густину проб, в яких відбувся гідроліз БАПНА відповідною концентрацією трипсину. Виразали кількість α_1 - ІІ в мкмоль/л у сироватці крові.

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

На 34-у, 44-у, 54-у, 64-у доби розвитку АА морських свинок декапітували під ефірним наркозом і забирали печінку для біохімічних і морфологічних досліджень. Здійснювали розтин за стандартною методикою [3]. Брали шматочки печінки для морфологічних досліджень і фіксували у 10 % розчині формаліну, заливали у парафін. Згодом готували зрізи товщиною 5-7 мкм, забарвлювали гематоксиліном та еозином. За допомогою методу світлової мікроскопії досліджували зрізи. З тканин печінки готували наважку, гомогенізували у фізіологічному розчині у співвідношенні маса наважки: розчин – 1:1 на мікророзмільчувачі тканин РТ-2. Визначали активність СОД за методом Fried R. [213] за здатністю ферменту пригнічувати реакцію відновлення нітросинього тетразолія супероксиданіонрадикалом. Визначали каталазну активність за швидкістю руйнування перекису водню в наномолях за 1 хв. при довжині хвилі 240 нм [226]. Визначали вміст дієнових кон'югатів за методом [17], малонового діальдегіду – за методом [60].

2.2.13. Визначення вмісту дієнових кон'югатів [17]

Дієнові кон'югати визначали за методом Гаврилова В.Б., Мишкорудной М.И. [17].

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

2.2.14. Визначення вмісту малонового діальдегіду [60]

Малоновий діальдегід визначали за методом Коробейникова Э.Н. [60].

У пробірку вносили 0,5 мл сироватки крові та додавали 5,0 мл 20 % розчину фосфорно-вольфрамової кислоти, попередньо перемішували та залишали в холодильнику на 15 хв. Згодом центрифугували при температурі 4 °С 15 хв. при 2500 об./хв. Потім зливали надосадочну рідину, а до осаду додавали 2,0 мл дистильованої води, 1,0 мл 0,8 % розчину тіобарбітурової кислоти. При цьому ретельно перемішували, слідкуючи за рН суміші, герметично закривали корками та інкубували проби 60 хв. на водяній бані при 100 °С. Потім пробірки охолоджували та центрифугували при 6000 об./хв. протягом 10 хв. Оптичну густину реєстрували в центрифугаті на спектрофотометрі СФ-46 за умови довжини хвилі 535 та 580 нм для виключення оптичного поглинання забарвлених комплексів тіобарбітурової кислоти речовинами неліпідної природи.

Здійснювали розрахунок за такою формулою:

$$C = 0,21 + 26,5\Delta D,$$

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

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

2.2.15. Визначення активності супероксиддисмутази [213].

Визначали активності СОД здійснювали за методом Fried R. [213].

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

Потім вносили 0,3 мл досліджуваної сироватки крові до цієї суміші. Запускали реакцію шляхом додавання до реакційної суміші 0,2 мл 1 мМ розчину НАД \cdot H $_2$. Струшували. Через 1 хв. реакцію зупиняли 1,0 мл концентрованої оцтової кислоти. Оптичну густину визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Активність СОД була виражена в у.о./мг (г).

2.2.16. Визначення активності каталази [226].

Активність каталази визначали за методом Holmes R., Masters C. [226].

Спочатку підготовляли реакційну суміш такого складу: 1,9 мл 0,05 М фосфатного буферу (рН 8,0) плюс 1,0 мл 30 мМ розчину пероксиду водню. До цієї суміші додавали 0,1 сироватки крові (або 0,02 мл гемолізату еритроцитів), струшували та через 15 хв. визначали оптичну густину на спектрофотометрі СФ-46 в кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм проти води з інтервалом 60 с. Визначали активність каталази в м.о./мл (г).

2.2.17. Визначення активності трансаміназ (АСТ і АЛТ) в крові [19]

У дослідну пробірку вносили 0,5 мл субстратного розчину (субстратний розчин для визначення АСТ: 29,2 мл альфа-кетоглутарової і 2,66г DL-аспарагінової кислот, вносили в 1н розчин NaOH і додавали краплю

хлороформу), нагрівали до температури 37 °С впродовж 5 хв. Потім додавали 0,1 мл дослідної сироватки і пробірку поміщали в термостат при температурі 37 °С на 60 хв. Доливали 0,5мл 2,4-динітрофенілгідрозинового розчину (розчин 2,4-динітрофенілгідрозину: 19,8 мл 2,4-динітрофеніл-гідрозину розчиняли 1н розчином соляної кислоти і доводили його соляною кислотою до 100мл) і пробу витримували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Додавали 5 мл 0,4 н NaOH, перемішували розчин і витримували при кімнатній температурі впродовж 10 хв. Оптичну щільність проб вимірювали на ФЕКу із зеленим фільтром (530-560 нм) у кюветі з шириною шару 10 мм. Контроль проводили без додавання сироватки крові. Результати порівнювали з аналогічними даними контрольних проб.

Активність аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові визначали за методом [19].

До 0,5 мл субстратного розчину (29,2 мл альфа-кетоглутарової кислоти і 1,78 г DL-аланіну) додавали 0,1 мл дослідної сироватки крові та поміщали на 30 хв. у термостат для інкубації при температурі 37 °С. Подальший хід аналізу здійснювали так, як і під час визначення АСТ.

2.2.18. 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 (персональна електронно-обчислювальна машина) “ROBOTRON”.

РОЗДІЛ 3

ПОРУШЕННЯ ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ БІЛКОВОГО ОБМІНУ В
МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНОГО
АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ РЕТАБОЛІЛОМ

Для характеристики стану білкового обміну досліджували його окремі компоненти – загальний білок, альбуміни, α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобуліни в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту до та після лікування ретаболілом. Результати дослідження показано в таблицях 3.1-3.12 і на рисунках 3.1-3.3.

3.1. Вміст в крові загального білка, альбумінів та глобулінів у тварин на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку алергічного альвеоліту.

Вивчення вмісту в крові загального білка в ранній період (на 34-у, 44-у

Таблиця 3.1

Вміст загального білка в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліді	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Загальний білок, г/л
Інтактні морські свинки		30	$51,4 \pm 0,9$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$45,3 \pm 0,9$ $P < 0,05$
	44	20	$43,6 \pm 0,8$ $P < 0,05$
	54	20	$41,0 \pm 0,8$ $P < 0,05$
	64	20	$36,4 \pm 0,7$ $P < 0,05$

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

доби) формування АА дало змогу виявити зниження його відповідно на 11,8 % ($P < 0,05$) і 15,1 % ($P < 0,05$), а на 54-у і 64-у доби експерименту спостерігалось подальше зниження цього показника на 20,2 % ($P < 0,05$) і 29,1 % ($P < 0,05$) в порівнянні з тваринами інтактною групи (табл. 3.1), що свідчить про розвиток гіпопротеїнемії.

Дослідження вмісту альбумінів у крові морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту показало їх поступове зниження в порівнянні з контрольними величинами. Так, на 34-у і 44-у доби експерименту рівень альбумінів був зниженим відповідно на 27,7 % ($P < 0,05$) і 37,9 % ($P < 0,05$) проти показників групи інтактних тварин. Пізніше, на 54-у і 64-у доби формування алергічного альвеоліту спостерігалось подальше їх падіння. Вони знижувалися відповідно на 44,1 % ($P < 0,05$) та 52,4 % ($P < 0,05$) в порівнянні з першою групою тварин (табл. 3.2; рис. 3.1), що свідчить про розвиток гіпоальбумінемії.

Таблиця 3.2

Вміст альбумінів в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Альбуміни, %
Інтактні морські свинки		30	$61,7 \pm 1,6$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$44,6 \pm 0,6$ $P < 0,05$
	44	20	$38,3 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	54	20	$34,4 \pm 0,5$ $P < 0,05$
	64	20	$29,3 \pm 0,6$ $P < 0,05$

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

Як видно з одержаних результатів, при експериментальному алергічному альвеоліті як в ранні, так і в пізні періоди його розвитку зазнавали суттєвих змін показники альбумінів в крові. Найнижчим цей показник був на 64-у добу цієї імунокомплексної патології.

Таблиця 3.3

Вміст альфа-1-глобулінів у крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	α_1 -глобуліни, %
Інтактні морські свинки		30	$4,2 \pm 0,08$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$7,1 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	44	20	$8,0 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	54	20	$10,1 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	64	20	$11,2 \pm 0,1$ $P < 0,05$

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

Визначення глобулінів у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту показало однонаправленість змін усіх їх фракцій.

Ранній період алергічного альвеоліту, який охоплював 34-у і 44-у доби супроводжувався зростанням рівня альфа-1-глобулінів (рис. 3.1) відповідно на 66,2 % ($P < 0,05$) і 87,7 % ($P < 0,05$) в порівнянні з величинами групи здорових тварин (табл. 3.3)

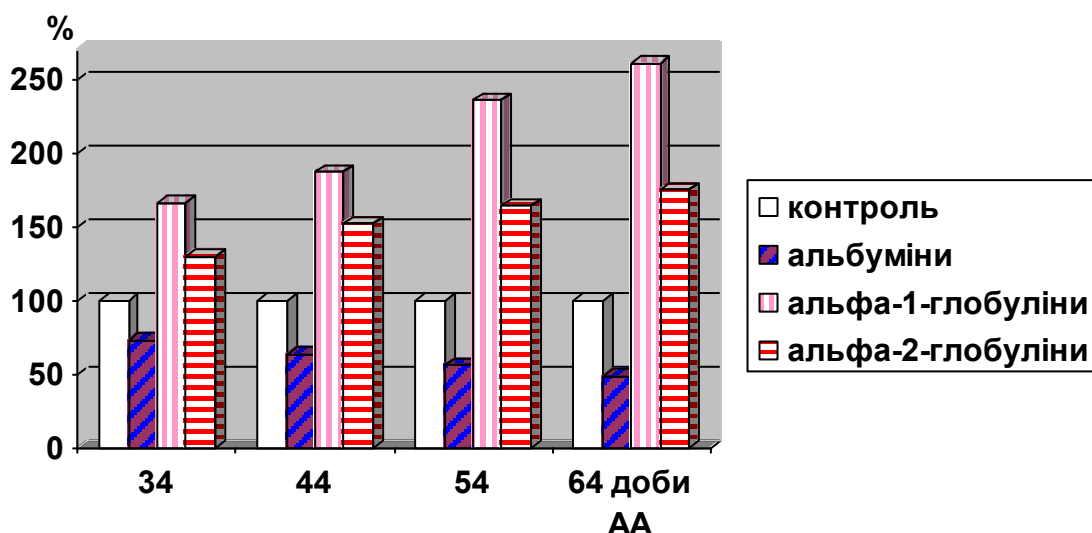


Рис.3.1. Вміст альбумінів, альфа-1- і альфа-2-глобулінів у крові морських свинок в різні періоди розвитку АА (% від контролю)

Подібні зміни відбувалися у пізній період АА (54-а і 64-а доби), який характеризувався підвищенням вмісту альфа-1-глобулінів у крові відповідно на 136,1 % ($P < 0,05$) і 161,1 % ($P < 0,05$) проти показників контролю (рис. 3.1).

Таблиця 3.4

Вміст альфа-2-глобулінів у крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	α_2 -глобуліни, %
Інтактні морські свинки		30	$9,2 \pm 0,2$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$12,0 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	44	20	$14,0 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	54	20	$15,2 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	64	20	$16,1 \pm 0,1$ $P < 0,05$

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

Нами встановлено, що показники альфа-2-глобулінів в крові теж зазнавали суттєвих зрушень за умови розвитку алергічного альвеоліту. Вони поступово (табл. 3.4) зростали на 30,9 % ($P<0,05$), 52,2 % ($P<0,05$), 64,9 % ($P<0,05$) і 75,1 % ($P<0,05$) відповідно на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби цієї імунотоксичної патології (рис. 3.1).

Наступним показником, що доповнює характеристику попередніх компонентів білкового обміну був бета-глобулін.

Таблиця 3.5

Вміст бета-глобулінів у крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	β -глобуліни, %
Інтактні морські свинки		30	$11,0 \pm 0,5$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$16,3 \pm 0,1$ $P<0,05$
	44	20	$18,3 \pm 0,1$ $P<0,05$
	54	20	$18,2 \pm 0,1$ $P<0,05$
	64	20	$19,1 \pm 0,1$ $P<0,05$

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

Результати проведених досліджень виявили підвищення рівня бета-глобулінів у крові на 47,1 % ($P<0,05$) і 64,9 % ($P<0,05$) при АА відповідно у другої та третьої групи морських свинок (табл.3.5) в порівнянні з показниками інтактних тварин (Рис. 3.2). Далі на 54-у і 64-у доби розвитку АА збереглася тенденція зростання цього тесту. Він підвищувався, зокрема, на 64,6 % ($P<0,05$) і 72,8 % ($P<0,05$) проти першої групи морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту (табл. 3.5).

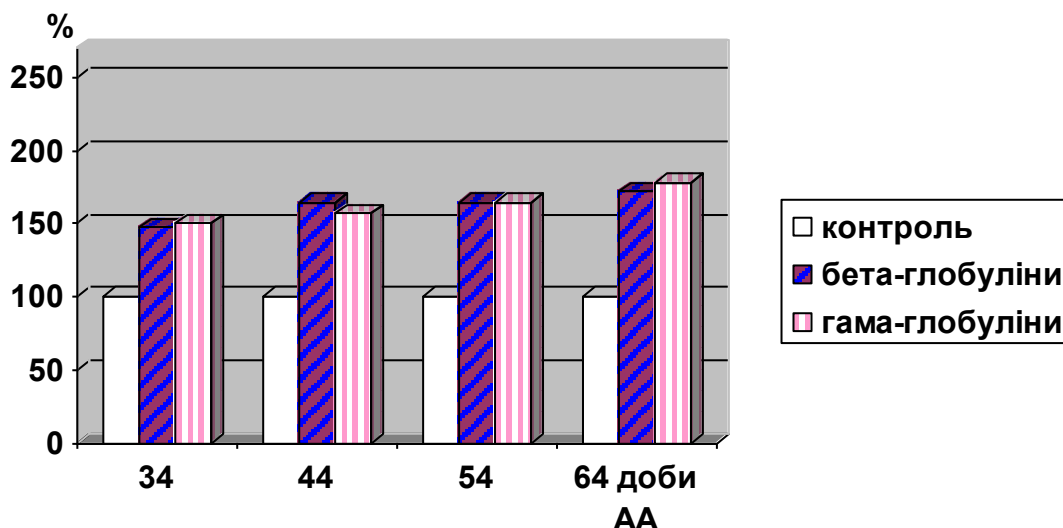


Рис. 3.2. Вміст β - і γ -глобулінів у крові морських свинок в різні періоди розвитку АА (% від контролю)

Аналогічний напрям порушень вмісту глобулінових фракцій в крові при АА виявлено під час досліджень гама-глобулінів (табл. 3.6; рис. 3.2).

Таблиця 3.6

Вміст гама-глобулінів у крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	γ -глобуліни, %
Інтактні морські свинки		30	$13,5 \pm 0,7$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$20,3 \pm 0,8$ $P < 0,05$
	44	20	$21,2 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	54	20	$22,2 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	64	20	$24,1 \pm 0,1$ $P < 0,05$

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

Рівень гама-глобулінів достовірно зростав у крові як в ранній (на 34-у і 44-у доби) відповідно на 50,8 % ($P < 0,05$) і 57,5 % ($P < 0,05$), так і в пізній період (на 54-у і 64-у доби) розвитку алергічного альвеоліту адекватно на 64,4 % ($P < 0,05$) і 78,6 % ($P < 0,05$) в порівнянні з показниками контрольної групи тварин (табл. 3.6; рис. 3.2).

Таким чином, дослідження загального білка, альбумінів та глобулінових фракцій у крові морських свинок показало зниження рівня загального білка, альбумінів та зростання вмісту α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобулінів за умов формування цієї експериментальної моделі хвороби. Одержані результати дають підставу стверджувати, що різні періоди АА впливають на вміст у крові загального білка, альбумінів і глобулінів. Зокрема, прослідковується поступове зниження рівня загального білка, альбумінів та збільшення вмісту глобулінів в крові з найбільшим ступенем вираження цих змін у пізній період (на 54-у, а особливо на 64-у доби) формування АА.

3.2. Вплив ретаболілу на рівень загального білка, альбумінів та глобулінів у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті

У цьому підрозділі проводили дослідження загального білка, альбумінів та α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобулінів у крові інтактних морських свинок, які були контрольною групою та у тварин з АА (другої, третьої, четвертої та п'ятої груп) до лікування і у морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом після застосування ретаболілу. Результати дослідження представлені в таблицях 3.7.-3.12 і на рисунку 3.3.

Результати експериментальних досліджень показали зниження вмісту загального білка в крові на 29,1 % ($P < 0,05$) проти контролю (табл. 3.7), що свідчить про наявність гіпопротеїнемії при алергічному альвеоліті. Триразове внутрішньом'язове введення тваринам 5 % розчину ретаболілу з розрахунку 2 мк/кг маси тіла через кожні 10 днів призвело до підвищення рівня загального

білка на 33,5 % ($P < 0,05$) в порівнянні з групою морських свинок, які не піддавалися впливу цього препарату.

Таблиця 3.7

Вплив ретаболілу на рівень загального білка в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідю		Кількість морських свинок	Загальний білок, г/л
Інтактні морські свинки		30	$51,4 \pm 0,9$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$36,4 \pm 0,7$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$48,6 \pm 0,8$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Це вказує на коригуючу дію ретаболілу на вміст загального білка в крові (табл. 3.7) за умов формування алергічного альвеоліту.

У дисертаційній роботі встановлено зниження вмісту альбумінів на 52,4 % ($P < 0,05$) в крові морських свинок при АА в порівнянні з величинами контрольної (першої) групи тварин, що свідчить про розвиток гіпоальбумінемії (табл. 3.8; рис. 3.3).

Призначення ретаболілу морським свинкам з експериментальним АА призвело до підвищення рівня альбумінів у крові на 37,7 % ($P < 0,05$) проти групи тварин, які не піддавались впливу цього препарату (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Вплив ретаболілу на вміст альбумінів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідю		Кількість морських свинок	Альбуміни, %
Інтактні морські свинки		30	$61,7 \pm 1,6$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$29,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$40,4 \pm 1,2$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Важливе значення мають дослідження, які присвячені вивченню впливу ретаболілу на вміст глобулінів у крові за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Таблиця 3.9

Вплив ретаболілу на вміст α_1 -глобулінів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідю		Кількість морських свинок	α_1 -глобуліни, %
Інтактні морські свинки		30	$4,2 \pm 0,08$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$11,2 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$7,0 \pm 0,4$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

У роботі встановлено, що під дією ретаболілу знижується рівень α_1 - і α_2 -глобулінів у крові відповідно на 37,3 % ($P < 0,05$) і 17,7 % ($P < 0,05$) в порівнянні з групою тварин, яким не вводили цей лікарський засіб (табл. 3.9, 3.10; рис. 3.3).

Таблиця 3.10

Вплив ретаболілу на вміст α_2 -глобулінів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	α_2 -глобуліни, %
Інтактні морські свинки		30	$9,2 \pm 0,2$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	До лікування	20	$16,1 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$13,2 \pm 0,3$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Особливої уваги заслуговують дослідження дії ретаболілу на показники β - і γ -глобулінів у крові за умов формування цієї експериментальної моделі хвороби. Виявлено, що використання препарату ретаболілу спричинило зниження вмісту β - і γ -глобулінів у крові морських свинок при експериментальному АА відповідно на 9,4 % ($P < 0,05$) і 13,7 % ($P < 0,05$) проти групи тварин, які не піддавалися впливу цього препарату (табл. 3.11, 3.12; рис. 3.3).

Таблиця 3.11

Вплив ретаболілу на вміст бета-глобулінів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідю		Кількість морських свинок	β -глобуліни, %
Інтактні морські свинки		30	$11,0 \pm 0,5$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$19,1 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$17,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Отже, на основі аналізу одержаних результатів, які стосуються застосування ретаболілу при АА, можна стверджувати, що цей лікарський засіб має коригуючий вплив на досліджені показники білкового обміну.

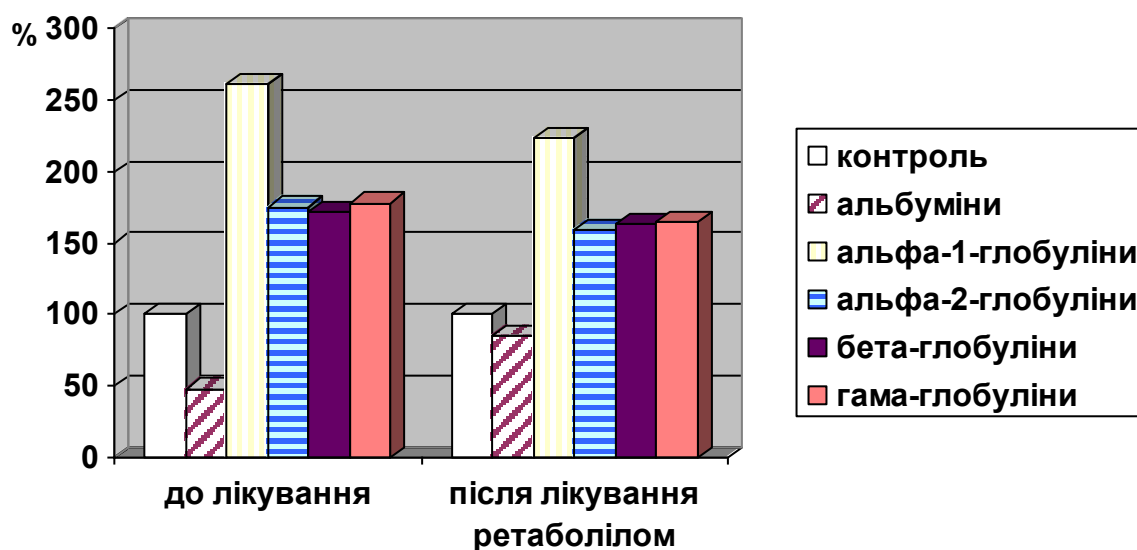


Рис. 3.3. Вплив ретаболілу на вміст альбумінів і глобулінів у крові морських свинок при АА

Таблиця 3.12

Вплив ретаболілу на вміст гама-глобулінів у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	γ -глобуліни, %
Інтактні морські свинки		30	$13,5 \pm 0,7$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$24,1 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$20,8 \pm 0,3$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Зокрема, це проявлялося збільшенням вмісту загального білка, альбумінів та зниженням рівня α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобулінів у крові при цій імунокомплексній патології.

Таким чином, проведені дослідження вмісту загального білка, альбумінів та глобулінів у крові в залежності від періодів розвитку алергічного альвеоліту показало зниження рівня загального білка, альбумінів і зростання α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобулінових фракцій. Застосування препарату ретаболілу призвело до збільшення вмісту загального білка, альбумінів та підвищення рівня глобулінів, що свідчить про коригуючий вплив цього лікарського засобу на зазначені показники.

Виходячи з результатів, представлених у даному розділі дисертації, можна зробити наступні висновки.

ВИСНОВКИ

1. Алергічний альвеоліт характеризується поступовим зниженням вмісту загального білка, альбумінів та зростанням рівня α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобулінів у крові в різні періоди його розвитку з найбільшим ступенем їх вираження на 54-у і 64-у доби експерименту.
2. Використання ретаболілу морським свинкам з АА призвело до зростання рівня загального білка і альбумінів у крові.
3. Встановлено, що під дією ретаболілу знижується рівень α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобулінів у крові при алергічному альвеоліті.

Результати досліджень, які подані в цьому розділі дисертації, відображені в науковій праці [70].

1. Кресюн В.Й. Зміни окремих показників білкового обміну при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція / В.Й.Кресюн, Н.Г.Семенців, М.С.Регада // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 6 (110). – С 21-23.

РОЗДІЛ 4

ПОРУШЕННЯ СТАНУ ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ В ПЛАЗМІ КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ РЕТАБОЛІЛОМ

Стан протеїназо-інгібіторної системи організму оцінювали за загальною протеолітичною активністю плазми крові – за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (розпад високомолекулярних протеїнів) і азоколагену (колагеноліз) та інгібіторів протеолізу за вмістом α_2 -макроглобуліну (α_2 - М) і α_1 -інгібітора протеаз (α_1 - ІІ) в плазмі крові в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту до та після введення тваринам ретаболілу. Одержані результати представлені в таблицях 4.1-4.10 і рисунках 4.1-4.3.

4.1. Стан протеїназо-інгібіторної системи у тварин на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування алергічного альвеоліту

Результати проведених нами досліджень показують, що експериментальний алергічний альвеоліт активізує процеси протеолізу. На це вказує збільшення протеолітичної активності плазми крові (ПАК), що підтверджується достовірним зростанням лізису азоальбуміну, азоказеїну і азоколагену. У тварин другої, третьої, четвертої і п'ятої групи підвищувались показники азоальбуміну в плазмі крові відповідно на 66,0 % ($P < 0,05$), 85,3 % ($P < 0,05$), 108,7 % ($P < 0,05$) і 140,1 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл. 4.1; рис.4.1).

Аналогічний напрямок змін виявлено під час дослідження лізису азоказеїну, який також зростав як у ранній (на 34-у, 44-у доби), так і в пізній період (на 54-у, 64-у доби) розвитку АА відповідно на 58,3 % ($P < 0,05$), 81,2 % ($P < 0,05$), 106,1 % ($P < 0,05$) і 114,2 % ($P < 0,05$) проти інтактних тварин, що

Таблиця 4.1

Вміст азоальбуміну в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Азоальбумін, мл - 1 год - 1
Інтактні морські свинки		30	$2,2 \pm 0,04$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$3,7 \pm 0,06$ $P < 0,05$
	44	20	$4,1 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	54	20	$4,6 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	64	20	$5,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$

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

свідчить про стимуляцію протеолітичної активності плазми крові (табл. 4.2; рис. 4.1).

Таблиця 4.2

Вміст азоказеїну в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Азоказеїн, мл - 1 год - 1
Інтактні морські свинки		30	$2,0 \pm 0,04$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$3,3 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	44	20	$3,7 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	54	20	$4,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	64	20	$4,4 \pm 0,3$ $P < 0,05$

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

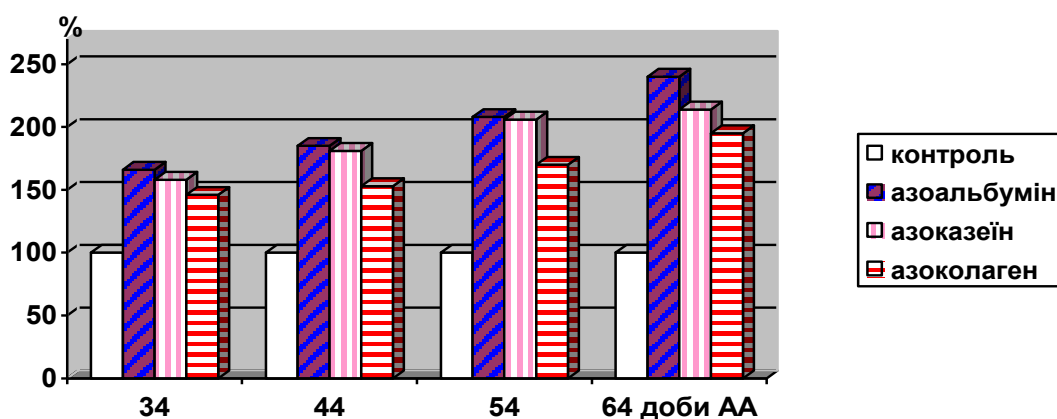


Рис. 4.1. Показники протеолітичної активності плазми крові морських свинок в різні періоди розвитку АА (% від контролю)

Аналогічні дані одержані в експерименті на 34-у і 44-у доби розвитку АА. Встановлено зростання вмісту азоколагену в плазмі крові відповідно на 46,2 % ($P < 0,05$) і 53,4 % ($P < 0,05$), який досягнув найвищих величин на 54-у добу та особливо на 64-у добу алергічного альвеоліту. Ці показники були підвищеними в крові на 70,2 % ($P < 0,05$) і 95,8 % ($P < 0,05$) в порівнянні з групою здорових морських свинок за умов формування цієї імунотоксичної патології (табл. 4.3; рис. 4.1).

Таблиця 4.3

Вміст азоколагену в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Азоколаген, мл - 1 год - 1
Інтактні морські свинки		30	$0,5 \pm 0,01$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$0,8 \pm 0,01$ $P < 0,05$
	44	20	$0,85 \pm 0,03$ $P < 0,05$
	54	20	$0,9 \pm 0,04$ $P < 0,05$
	64	20	$1,0 \pm 0,09$ $P < 0,05$

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

Таблиця 4.4

Вміст α_1 -інгібітора протеаз у крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	α_1 - ІІ, мкмоль/л
Інтактні морські свинки		30	$42,3 \pm 0,4$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$43,8 \pm 0,5$ $P > 0,05$
	44	20	$46,2 \pm 0,4$ $P > 0,05$
	54	20	$34,6 \pm 0,8$ $P < 0,05$
	64	20	$28,2 \pm 0,7$ $P < 0,05$

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

Таким чином, вивчення лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену в динаміці формування АА показало, що в ранні і особливо в пізні періоди його розвитку збільшується протеолітична активність плазми крові.

Таблиця 4.5

Вміст α_2 -макроглобуліну в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	α_2 -макроглобулін, г/л
Інтактні морські свинки		30	$2,0 \pm 0,03$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$3,2 \pm 0,5$ $P < 0,05$
	44	20	$2,4 \pm 0,3$ $P > 0,05$
	54	20	$1,4 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	64	20	$1,2 \pm 0,09$ $P < 0,05$

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

Вміст білкових інгібіторів плазми крові у тварин з АА також зазнавав виражених змін (рис. 4.2). Встановлено достовірне зниження альфа-1-інгібітора протеаз в крові тварин четвертої і п'ятої груп на 18,2 % ($P<0,05$) і 33,3 % ($P<0,05$) в порівнянні з контролем (табл. 4.4, рис. 4.2). Ці показники не змінювалися в ранній період (на 34-у, 44-у доби) розвитку АА, вони знаходилися на рівні інтактних тварин (табл. 4.4, рис. 4.2).

Дослідження α_2 -макроглобуліну в крові тварин другої групи при АА показало його зростання на 61,0 % ($P<0,05$) проти контролю (табл. 4.5). Пізніше на 44-у добу експерименту α_2 - М не зазнавав достовірних змін, а на 54-у і 64-у доби алергічного альвеоліту спостерігалось зниження концентрації цього показника відповідно на 28,8 % ($P<0,05$) і 36,8 % ($P<0,05$) в порівнянні з групою інтактних тварин (табл. 4.5, рис. 4.2).

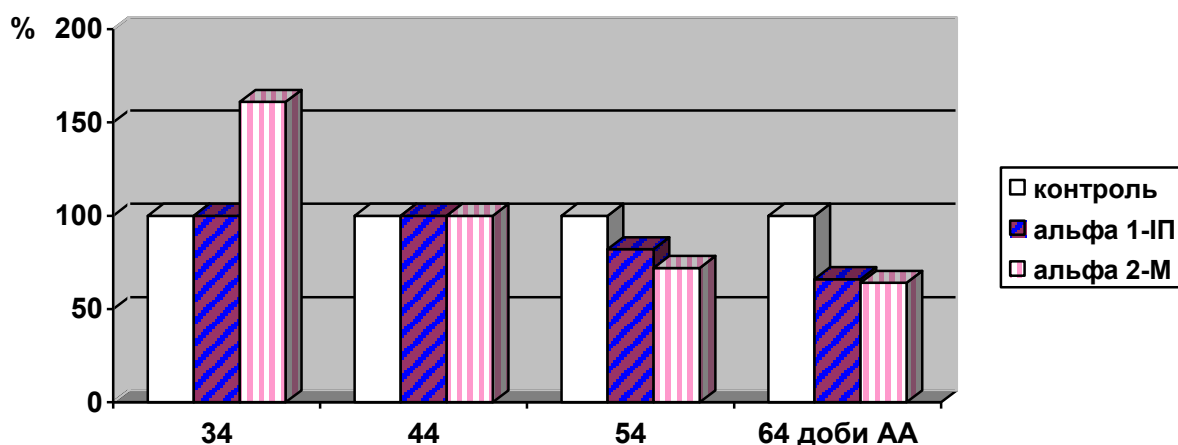


Рис. 4.2. Вміст інгібіторів протеаз в плазмі крові тварин в різні періоди розвитку АА (% від контролю)

Зниження активності інгібіторів в плазмі крові в пізній період формування алергічного альвеоліту, на нашу думку, може бути результатом дії декількох факторів: по-перше, відбувається інтенсивне зв'язування ними протеаз, які виражено активуються; по-друге, протеолітичні ферменти в активованому стані здатні елімінувати комплекси протеїназа-інгібітор з наступним розщепленням молекули білка; по-третє, гіпоксія і алергія, які мають місце при цій імунокомплексній патології, викликають стимуляцію

ПОЛ і власне за допомогою вільних радикалів відбувається насамперед пошкодження білкових молекул. Отже, можна вважати, що проходить окиснення активних центрів інгібіторів (окислювальна денатурація) за умов розвитку АА [64].

4.2. Вплив ретаболілу на показники протеїназо-інгібіторної системи при алергічному альвеоліті

Результати наших досліджень показали, що при алергічному альвеоліті зростає концентрація азоальбуміну в крові на 140,1% ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл. 4.6, рис. 4.3).

Таблиця 4.6

Вплив ретаболілу на рівень азоальбуміну в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	Азоальбумін, 1 мл – 1 год – 1
Інтактні морські свинки		30	$2,2 \pm 0,04$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$5,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$3,4 \pm 0,2$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Застосування ретаболілу тваринам призвело до зниження лізису азоальбуміну в крові на 35,3 % ($P < 0,05$) проти морських свинок з АА, яким не вводився цей препарат (табл. 4.6, рис. 4.3).

Таблиця 4.7

Вплив ретаболілу на рівень азоказеїну в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	Азоказеїн, мл-1 год-1
Інтактні морські свинки		30	$2,0 \pm 0,04$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$4,4 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$5,5 \pm 0,4$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується підвищенням лізису азоказеїну і азоколагену в крові відповідно на 114,2 % ($P < 0,05$) і 95,8 % ($P < 0,05$) в порівнянні з групою інтактних тварин (табл. 4.7, 4.8; рис. 4.3).

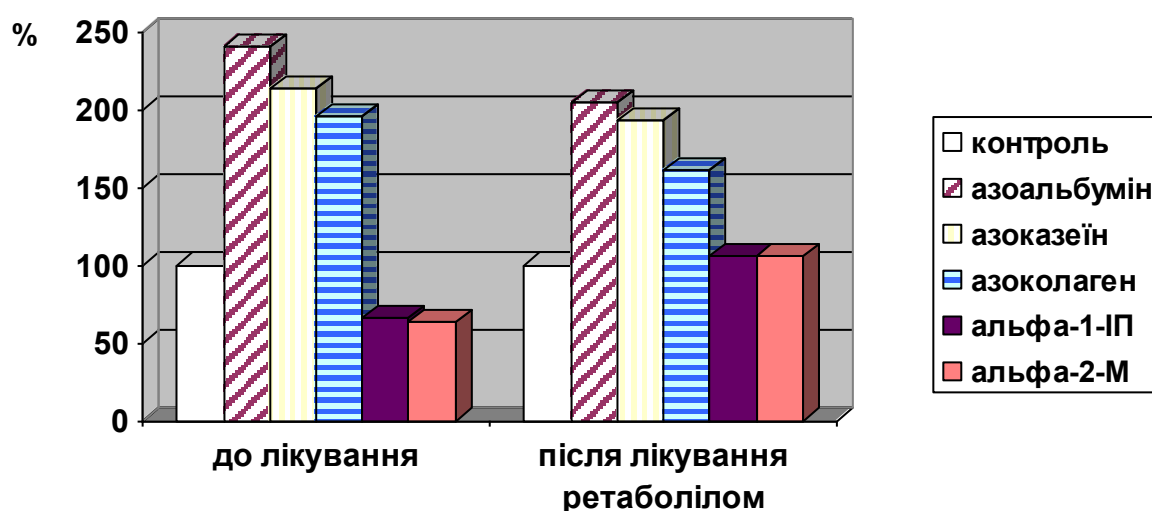


Рис. 4.3. Вплив ретаболілу на показники протеїназо-інгібіторної системи плазми крові тварин при АА

Використання ретаболілу морським свинкам спричиняє зниження концентрації азоказеїну і азоколагену в крові на 21,2 % ($P<0,05$) і 34,7 % ($P<0,05$) проти величин контрольної групи (табл. 4.7, 4.8; рис. 4.3).

Таблиця 4.8

Вплив ретаболілу на рівень азоколагену в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідження		Кількість морських свинок	Азоколаген, мл-1 год-1
Інтактні морські свинки		30	$0,5 \pm 0,01$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$1,0 \pm 0,09$ $P<0,05$
	Після лікування	20	$0,7 \pm 0,04$ $P<0,05$ $P_1<0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Встановлено, що при алергічному альвеоліті знижується концентрація α_1 -інгібітора протеаз і α_2 -макроглобуліну в крові відповідно на 33,7 % ($P<0,05$) і 36,8 % ($P<0,05$) в порівнянні з групою інтактних тварин (табл. 4.9, 4.10).

Введення ретаболілу тваринам за умов розвитку алергічного альвеоліту зумовлює зростання концентрації α_1 - III на 39,6 % ($P<0,05$) і α_2 - M на 42,7 % ($P<0,05$) в крові проти групи морських свинок, яким не застосовували цей лікарський засіб (табл. 4.9, 4.10; рис. 4.3).

Таблиця 4.9

Вплив ретаболілу на рівень α_1 -інгібітора протеаз в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідю		Кількість морських свинок	α_1 - ІІ, мкмоль/л
Інтактні морські свинки		30	$42,3 \pm 0,4$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$28,2 \pm 0,7$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$39,3 \pm 0,5$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Таблиця 4.10

Вплив ретаболілу на рівень α_2 -макроглобуліну в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідю		Кількість морських свинок	α_2 - М, г/л
Інтактні морські свинки		30	$2,0 \pm 0,03$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$1,2 \pm 0,09$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$1,84 \pm 0,08$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Таким чином, дослідження показників лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену і інгібіторів протеаз α_1 - III і α_2 - M в плазмі крові показало порушення стану протеїназо-інгібіторної системи, що проявлялося зростанням протеолітичної активності та зниженням інгібіторного потенціалу крові за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Виходячи з результатів, представлених у даному розділі дисертації, можна зробити наступні висновки.

ВИСНОВКИ

1. Алергічний альвеоліт характеризується підвищенням концентрації азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену в крові як в ранні, так і в пізні періоди його розвитку.

2. За умов формування АА відбувається пригнічення інгібіторів протеаз α_1 - III і α_2 - M в крові, особливо на 54-у і 64-у доби експерименту.

3. Застосування ретаболілу тваринам призводить до зниження протеолітичної активності плазми крові та підвищення інгібіторів протеаз.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації відображені в науковій праці [69].

1. Кресюн В.Й. Особливості зрушень стану протеїназо-інгібіторної системи за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту і шляхи його корекції / В.Й.Кресюн, Н.Г.Семенців, М.С.Регада // Одеський медичний журнал. – 2009. – №3 (113). – С 35-37.

РОЗДІЛ 5
ЗМІНИ ОКРЕМИХ ГОСТРОФАЗОВИХ БІЛКІВ У КРОВІ ТВАРИН
В ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ РЕТАБОЛІЛОМ

У цьому розділі дисертації висвітлені питання, які стосуються дослідження вмісту в крові С-реактивного протеїну і фібриногену в динаміці формування алергічного альвеоліту до та після застосування препарату ретаболілу.

Результати дослідження подані в таблицях 5.1-5.4 і рисунках 5.1-5.2.

5.1. Вміст в крові С-реактивного протеїну та фібриногену морських свинок на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку алергічного альвеоліту

У роботі вивчали вміст в крові С-реактивного протеїну та фібриногену в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту.

Таблиця 5.1

Вміст С-реактивного білка в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	СРП, мг/л
Інтактні морські свинки		30	$2,4 \pm 0,6$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$3,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	44	20	$4,2 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	54	20	$4,4 \pm 0,5$ $P < 0,05$
	64	20	$4,5 \pm 0,4$ $P < 0,05$

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

До гострофазових білків належить С-реактивний протеїн, який визначали в крові у динаміці розвитку алергічного альвеоліту. Встановлено, що концентрація в крові СРП уже в ранній період експериментальної моделі хвороби (на 34-у і 44-у доби) почала зростати відповідно на 37,2 % ($P < 0,05$) і 77,2 % ($P < 0,05$) і максимального ступеня активності набула в пізній період (54-у і 64-у доби) АА, коли вона підвищувалась на 85,1 % ($P < 0,05$) і 87,5 % ($P < 0,05$) проти показників контролю (табл. 5.1; рис. 5.1).

Результати проведених досліджень виявили, що вміст фібриногену в крові тварин на 34-у добу алергічного альвеоліту не змінюється, він знаходився на рівні контрольних величин (табл.5.2).

Водночас цей показник поступово зростав у крові на 44-у, 54-у і 64-у доби від моменту введення антигену відповідно на 54,6 % ($P < 0,05$), 74,9 % ($P < 0,05$) і 77,5 % ($P < 0,05$) при АА в порівнянні з групою інтактних морських свинок (табл. 5.2; рис. 5.1).

Таблиця 5.2

Вміст фібриногену в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Фібриноген, г/л
Інтактні морські свинки		30	$4,1 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$4,4 \pm 0,4$ $P > 0,05$
	44	20	$6,4 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	54	20	$7,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	64	20	$7,4 \pm 0,5$ $P < 0,05$

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

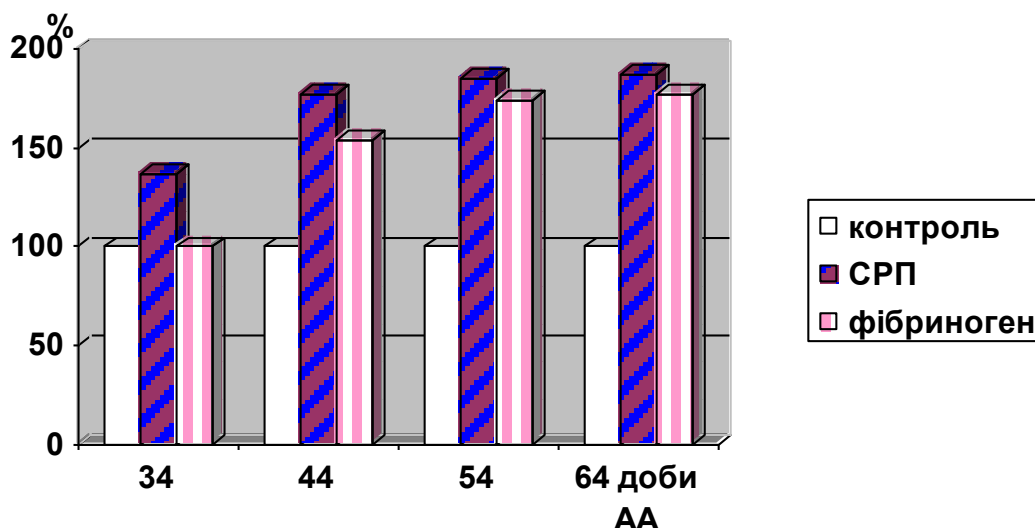


Рис. 5.1. Вміст С-реактивного протеїну та фібриногену в крові морських свинок в різні періоди розвитку АА (% від контролю)

Таким чином, результати досліджень показали, що у тварин за умов розвитку алергічного альвеоліту відбувається підвищення вмісту С-реактивного протеїну та фібриногену в крові як у ранні, так і у пізні періоди цієї імунотоксичної патології, за винятком лише другої групи морських свинок, в яких рівень фібриногену на 34-у добу експерименту не зазнавав достовірних змін.

5.2. Вплив ретаболілу на рівень С-реактивного протеїну і фібриногену в крові за умов формування алергічного альвеоліту

У дисертаційній роботі вивчали вплив ретаболілу на концентрацію фібриногену і С-реактивного протеїну при алергічному альвеоліті до та після використання ретаболілу.

Нами встановлено, що за умов формування АА спостерігається підвищення вмісту фібриногену (табл. 5.3, 5.4) та С-реактивного білка в крові відповідно на 77,5 % ($P < 0,05$) і 87,5 % ($P < 0,05$) до лікування в порівнянні з контролем. Трьохразове внутрішньом'язове введення 5 % розчину ретаболілу у

дозі 2 мг на 1 кг маси тварин призвело до зниження концентрації фібриногену і СРП в крові відповідно на 27,7 % ($P < 0,05$) і 44,1 % ($P < 0,05$) при АА проти групи морських свинок з цією імунокомплексною патологією, які не піддавалися впливу цього лікарського середника, що свідчить про його коригуючу дію на показники гострофазових білків (табл. 5.3, 5.4; рис. 5.2).

Таблиця 5.3

Вплив ретаболілу на рівень фібриногену в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідження		Кількість морських свинок	Фібриноген, г/л
Інтактні морські свинки		30	$4,1 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$7,4 \pm 0,5$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$5,3 \pm 0,4$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

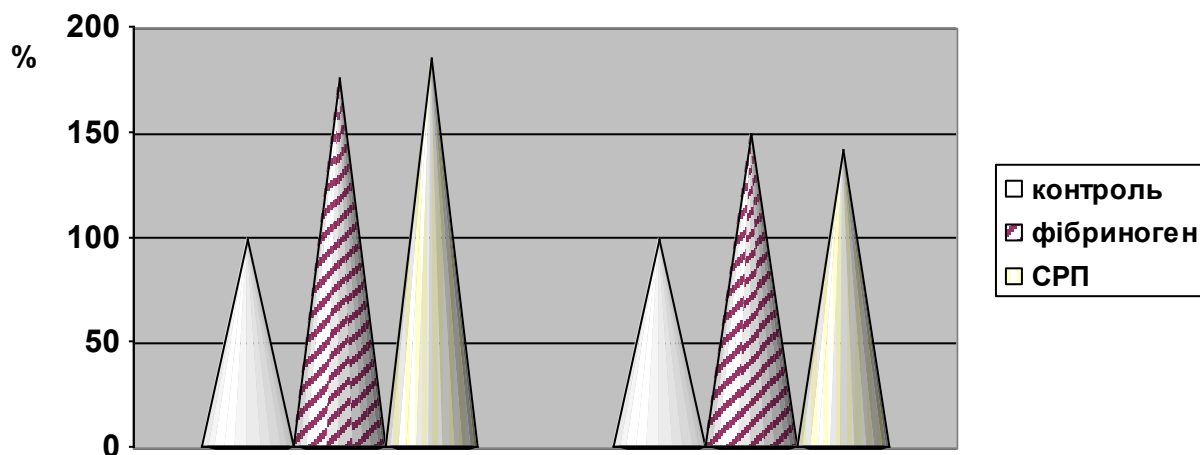


Рис. 5.2. Вплив ретаболілу на концентрацію фібриногену і С-реактивного протеїну в крові при АА

Таблиця 5.4

Вплив ретаболілу на рівень С-реактивного білка в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідження		Кількість морських свинок	СРП, мг/л
Інтактні морські свинки		30	$2,4 \pm 0,6$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$4,5 \pm 0,5$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$2,5 \pm 0,3$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Таким чином, отримані нами результати дозволяють висловити думку про те, що препарат ретаболілу виявляє позитивний вплив на концентрацію фібриногену та СРП в крові за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Виходячи з результатів, представлених у даному розділі дисертації, можна зробити наступні висновки.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується підвищенням вмісту фібриногену і С-реактивного протеїну в крові в різні періоди (на 44-у, 54-у, 64-у доби) його розвитку, за винятком показників фібриногену, концентрація якого була на рівні контрольних величин на 34-у добу від моменту введення антигену.

2. Застосування препарату ретаболілу призвело до зниження рівня фібриногену і СРП у крові, що свідчить про його позитивну дію на показники гострофазових білків за умов розвитку АА.

Результати досліджень, які подані в цьому розділі дисертації, відображені в наукових працях [143, 144].

1.Семенців Н.Г. Вміст фібриногену в крові хворих морських свинок на експериментальний алергічний альвеоліт / Н.Г. Семенців // XII Конгрес Світової Федерації українських лікарських товариств, 25-28 вересня 2008 року: Тези доповідей. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 284.

2.Семенців Н.Г. Стан деяких показників білкового обміну в динаміці експериментального алергічного альвеоліту / Н.Г. Семенців // Медична гідрологія та реабілітація. – 2008. – Т6, №3. – С. 106-108.

РОЗДІЛ 6
ПОРУШЕННЯ ПРОЦЕСІВ УТВОРЕННЯ АЗОТИСТИХ ПРОДУКТІВ НА
КІНЦЕВИХ ЕТАПАХ БІЛКОВОГО ОБМІНУ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ
АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ РЕТАБОЛІЛОМ

На кінцевих етапах білкового обміну можуть порушуватись процеси утворення азотистих продуктів (сечовина, сечова кислота, креатинін) і виведення їх з організму. У доступній нам літературі відсутні наукові публікації з досліджень цих показників у крові при алергічному альвеоліті і тим більше в різні періоди його формування до та після застосування ретаболілу. Одержані результати представлені в таблицях 6.1-6.6 і на рисунках 6.1-6.2.

6.1. Вміст у крові сечовини, сечової кислоти і креатиніну на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Проведені експериментальні дослідження показали, що в ранні періоди (на 34-у і 44-у доби) розвитку алергічного альвеоліту концентрація

Таблиця 6.1

Вміст сечовини в крові морських свинок в динаміці формування
експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Сечовина, ммоль/л
Інтактні морські свинки		30	$8,1 \pm 0,6$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	20	$6,1 \pm 0,7$ $P < 0,05$
	44	20	$5,5 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	54	20	$5,2 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	64	20	$4,5 \pm 0,4$ $P < 0,05$

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

сечовини була зниженою відповідно на 24,2 % ($P<0,05$) і 32,3 % ($P<0,05$) в порівнянні з контрольною групою тварин (табл. 6.1). Нами встановлено на 54-у добу експериментальної моделі хвороби подальше зниження вмісту сечовини у крові на 35,8 % ($P<0,05$), а на 64-у добу АА спостерігалася тенденція до ще більшого падіння цього показника. Він знижувався у крові на 44,0 % ($P<0,05$) від величини інтактних тварин (табл. 6.1; рис. 6.1).

У роботі вивчався вміст креатиніну в крові морських свинок в різні періоди розвитку алергічного альвеоліту.

Результати досліджень показали, що на 34-у і 44-у доби цієї імунотоксичної патології спостерігається зниження концентрації креатиніну в крові відповідно на 14,4 % ($P<0,05$) і 20,0 % ($P<0,05$) проти першої групи тварин (табл. 6.2). Цей показник і надалі (на 54-у і 64-у доби) залишився зниженим на 25,7 % ($P<0,05$) і 31,4% ($P<0,05$) в порівнянні з величинами контрольної групи морських свинок (Рис. 6.1).

Таблиця 6.2

Вміст креатиніну в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Креатинін, ммоль/л
Інтактні морські свинки		30	$70,6 \pm 3,3$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	20	$60,4 \pm 0,9$ $P<0,05$
	44	20	$56,4 \pm 1,0$ $P<0,05$
	54	20	$52,4 \pm 0,7$ $P<0,05$
	64	20	$48,4 \pm 1,0$ $P<0,05$

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

Таблиця 6.3

Вміст сечової кислоти в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Сечова кислота, ммоль/л
Інтактні морські свинки		30	$0,1 \pm 0,01$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	20	$0,1 \pm 0,01$ $P > 0,05$
	44	20	$0,2 \pm 0,03$ $P < 0,05$
	54	20	$0,2 \pm 0,03$ $P < 0,05$
	64	20	$0,3 \pm 0,04$ $P < 0,05$

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

Дослідження сечової кислоти в крові в ранній період АА, який охоплював 34-у добу експерименту показано що вона не змінювалася, відповідала величинам контролю. Пізніше на 44-у, 54-у і 64-у доби алергічного альвеоліту спостерігалось підвищення вмісту сечової кислоти в крові відповідно на 52,5 % ($P < 0,05$), 72,5 % ($P < 0,05$) і 129,6 % ($P < 0,05$) проти групи інтактних морських свинок (табл. 6.3; рис. 6.1).

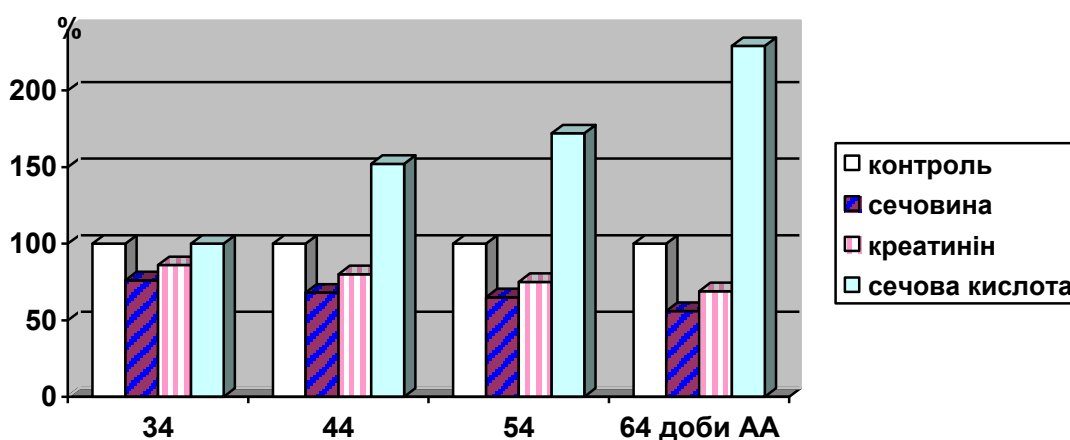


Рис.6.1. Вміст сечовини, креатиніну і сечової кислоти в крові морських свинок в різні періоди розвитку АА (% від контролю)

Таким чином, визначення концентрації сечовини, креатиніну показало зниження їх рівня та зростання вмісту сечової кислоти за умов формування алергічного альвеоліту і залежало від тривалості дії антигенного фактора на організм тварин.

6.2. Вплив ретаболілу на концентрацію сечовини, сечової кислоти і креатиніну в крові при алергічному альвеоліті

З метою вивчення дії ретаболілу проводили дослідження концентрації сечовини, креатиніну і сечової кислоти в крові за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту до та після його застосування.

Результати дослідження цього розділу дисертації подані в таблицях 6.4-6.6 і на рисунку 6.2.

Таблиця 6.4

Вплив ретаболілу на рівень сечовини в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	Сечовина, ммоль/л
Інтактні морські свинки		30	$8,1 \pm 0,6$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$4,5 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$7,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

У роботі встановлено зниження рівня сечовини в крові на 44,0 % ($P < 0,05$) до лікування при алергічному альвеоліті (табл. 6.4) в порівнянні з контролем.

Таблиця 6.5

Вплив ретаболілу на рівень креатиніну в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідю		Кількість морських свинок	Креатинін, ммоль/л
Інтактні морські свинки		30	$70,6 \pm 3,3$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$48,4 \pm 1,0$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$65,4 \pm 0,9$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Застосування ретаболілу тваринам з АА призвело до підвищення концентрації сечовини в крові на 60,6 % ($P < 0,05$) проти групи морських свинок з цією патологією, які не піддавалися впливу цього лікарського засобу, що свідчить про його коригуючий вплив на зазначений показник (табл. 6.4; рис. 6.2).

Вивчення концентрації креатиніну в крові до лікування за умов формування алергічного альвеоліту показало зниження його на 31,4% ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл. 6.5).

Використання ретаболілу морським свинкам з АА спричинило збільшення вмісту креатиніну в крові на 35,0 % ($P < 0,05$) проти групи тварин, яким не вводився цей препарат (табл. 6.5; рис. 6.2).

Таблиця 6.6

Вплив ретаболілу на рівень сечової кислоти в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	Сечова кислота, ммоль/л
Інтактні морські свинки		30	$0,15 \pm 0,01$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$0,35 \pm 0,04$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$0,23 \pm 0,03$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Експериментальні дослідження показали, що за умов формування алергічного альвеоліту зростає концентрація сечової кислоти в крові на 129,6 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл. 6.6).

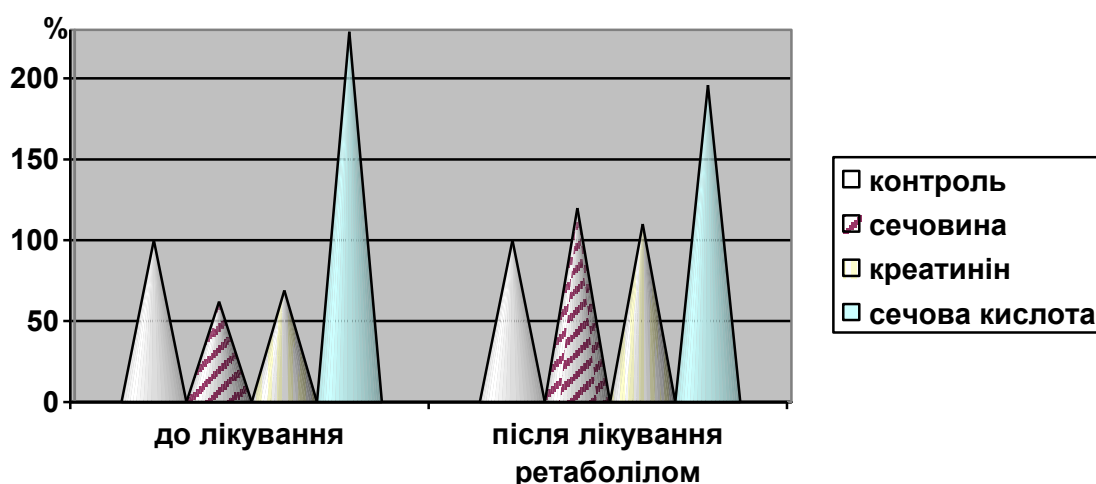


Рис. 6.2. Вплив ретаболілу на концентрацію сечовини, креатиніну і сечової кислоти в крові при АА

Застосування ретаболілу тваринам зумовило зниження рівня сечової кислоти в крові на 33,1 % ($P < 0,05$) при АА проти показників групи морських свинок, яким не вводився цей препарат, що свідчить про позитивну його дію на вміст в крові сечової кислоти (табл. 6.6; рис. 6.2).

Отже, використання ретаболілу морським свинкам з АА призвело до зростання концентрації сечовини і креатиніну та зниження рівня сечової кислоти в крові, що свідчить про позитивну дію цього препарату на зазначені показники.

Виходячи з результатів, представлених у даному розділі дисертації, можна зробити наступні висновки.

ВИСНОВКИ

1. У різні періоди алергічного альвеоліту спостерігається поступове зниження концентрації сечовини і креатиніну та зростання рівня сечової кислоти в крові з найсуттєвішим ступенем їх вираження на 64-у добу експерименту.

2. Показано позитивну дію ретаболілу на показники сечовини, креатиніну (вони зростали) та сечової кислоти, які знижувалися в крові при АА.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображені в наукових працях [126, 144].

1. Регеда М.С. Вміст сероглікоїдів і сечової кислоти у крові за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх змін / М.С. Регеда, Н.Г. Семенців // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – №2 (9). – С 140.

2. Семенців Н.Г. Стан деяких показників білкового обміну в динаміці експериментального алергічного альвеоліту / Н.Г. Семенців // Медична гідрологія та реабілітація. – 2008. – Т 6, №3. – С 106-108.

РОЗДІЛ 7

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В ПЕЧІНЦІ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ
АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ РЕТАБОЛІЛОМ

У цьому розділі дисертації вивчали порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в печінці тварин в різні періоди формування алергічного альвеоліту за такими показниками – ДК, МДА, СОД і каталаза до та після застосування ретаболілу. Одержані результати відображені в таблицях 7.1-7.8 на рисунках 7.1-7.2.

7.1. Зрушення показників прооксидантної і антиоксидантної систем в печінці на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Результатами дослідження показано, що показники пероксидації ліпідів – ДК і МДА зростали відповідно на 66,9 % ($P < 0,05$) і 41,5 % ($P < 0,05$) в печінці на 34-у добу експерименту в порівнянні з контролем (табл. 7.1, 7.2; рис. 7.1).

Таблиця 7.1

Вміст дієнових кон'югатів в печінці морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	ДК, нмоль/г
Інтактні морські свинки		30	$12,8 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом до лікування	34	20	$21,5 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	44	20	$22,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	54	20	$24,1 \pm 0,5$ $P < 0,05$
	64	20	$25,5 \pm 0,4$ $P < 0,05$

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

Пізніше, на 44-у добу розвитку алергічного альвеоліту спостерігалось подальше нагромадження продуктів ПОЛ в печінці. Підвищувався вміст ДК і МДА відповідно на 74,5 % ($P<0,05$) і 56,2 % ($P<0,05$) проти показників інтактних тварин. У четвертій групі морських свинок продовжувалося інтенсивне утворення продуктів ПОЛ – зростання вмісту ДК і МДА відповідно на 88,4 % ($P<0,05$) і 74,9 % ($P<0,05$) в порівнянні з контролем.

У пізній період (на 64-у добу) формування алергічного альвеоліту показники ПОЛ в печінці досягнули найвищих величин. Рівень ДК і МДА зростав відповідно на 99,4 % ($P<0,05$) і 94,2 % ($P<0,05$) проти групи інтактних тварин (табл. 7.1, 7.2; рис. 7.1).

Таблиця 7.2

Вміст малонового діальдегіду в печінці морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	МДА, нмоль/г
Інтактні морські свинки		30	$20,8 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	20	$29,4 \pm 0,8$ $P<0,05$
	44	20	$32,5 \pm 0,6$ $P<0,05$
	54	20	$36,4 \pm 1,0$ $P<0,05$
	64	20	$40,4 \pm 0,2$ $P<0,05$

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

Одержані дані свідчать про те, що як ранній (34-а , 44-а доби), так і особливо пізній (54-а, 64-а доби) періоди розвитку АА суттєво впливають на інтенсивне утворення продуктів ПОЛ в печінці та активують процеси ліпопероксидації. Водночас, досліджуючи активність антиоксидантної системи за допомогою СОД і каталази в печінці (табл. 7.3, 7.4; рис. 7.1), встановлено, що на 34-у добу АА вони зростали відповідно на 79,1 % ($P<0,05$) і 62,2 % ($P<0,05$)

проти контрольних показників, що свідчить про компенсаторну реакцію захисної антиперекисної системи на інтенсивне нагромадження продуктів ПОЛ.

Таблиця 7.3

Активність СОД в печінці морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	СОД, у.о./мг
Інтактні морські свинки		30	$123,0 \pm 1,3$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	20	$220,4 \pm 20,8$ P<0,05
	44	20	$134,4 \pm 1,8$ P<0,05
	54	20	$84,3 \pm 1,6$ P<0,05
	64	20	$72,0 \pm 0,2$ P<0,05

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

Таблиця 7.4

Активність каталази в печінці морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	КТ, мо/г
Інтактні морські свинки		30	$41,8 \pm 0,3$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	20	$67,8 \pm 1,4$ P<0,05
	44	20	$43,3 \pm 0,6$ P>0,05
	54	20	$31,3 \pm 0,3$ P<0,05
	64	20	$29,3 \pm 0,6$ P<0,05

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

У морських свинок на 44-у добу алергічного альвеоліту спостерігалось незначне підвищення активності СОД в печінці на 9,2 % ($P < 0,05$), а показник каталази не зазнавав достовірних змін, він знаходився на рівні інтактних тварин (табл. 7.3, 7.4; рис. 7.1).

У роботі виявлено, що на 54-у добу експериментальної моделі хвороби активність СОД і каталази в печінці знижувалась відповідно на 31,5 % ($P < 0,05$) і 24,8 % ($P < 0,05$), а в пізній період (на 64-у добу) розвитку АА ці показники продовжували знижуватися на 41,4 % ($P < 0,05$) і 29,7 % ($P < 0,05$) проти контрольних величин (табл. 7.3, 7.4; рис. 7.1). Це свідчить про пригнічення ферментативної активності антиоксидантної системи.

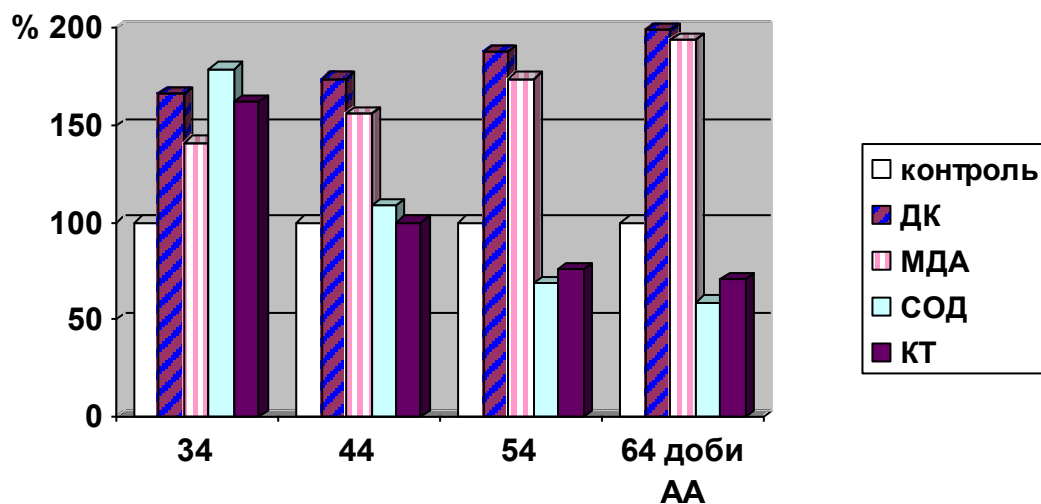


Рис. 7.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у печінці морських свинок в різні періоди розвитку АА (% від контролю)

Таким чином, підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок про те, що різні періоди формування алергічного альвеоліту неоднаково впливають на процеси ПОЛ і стан АОС в печінці. Ранній період АА характеризується зростанням продуктів ПОЛ і одночасною стимуляцією активності ферментів АОС, а пізній період супроводжується подальшим підвищенням ДК і МДА та зниженням активності СОД і каталази в печінці. Це дає підстави стверджувати, що за умов розвитку АА (на 54-у і 64-у доби)

спостерігається виснаження захисної ферментативної ланки антиоксидантної системи та пошкоджуючий вплив нагромаджених продуктів перекисного окиснення ліпідів на печінку.

7.2. Вплив ретаболілу на продукти перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту в печінці при алергічному альвеоліті

Дослідження показників ПОЛ в печінці при експериментальному алергічному альвеоліті виявило зростання вмісту ДК і МДА на 99,4 % ($P < 0,05$) і 94,2 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що свідчить про посилення процесів пероксидації ліпідів у печінці (табл. 7.5, 7.6; рис. 7.2).

Таблиця 7.5

Вплив ретаболілу на рівень дієнових кон'югатів у печінці морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідження		Кількість морських свинок	ДК, нмоль/г
Інтактні морські свинки		30	$12,8 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$25,5 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$16,4 \pm 0,4$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Застосування ретаболілу тваринам призвело до зниження рівня ДК і МДА відповідно на 35,6 % ($P < 0,05$) і 44,5 % ($P < 0,05$) проти показників морських свинок з цією імунокомплексною патологією, яким не вводили цей

препарат, що свідчить про його позитивний гальмівний вплив на утворення продуктів ПОЛ при АА (табл. 7.5, 7.6; рис. 7.2).

Таблиця 7.6

Вплив ретаболілу на рівень малонового диальдегіду в печінці морських свинок за умов формування експериментального АА ($M \pm m$)

Форма дослідю		Кількість морських свинок	МДА, нмоль/г
Інтактні морські свинки		30	$20,8 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$40,4 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$22,4 \pm 0,2$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

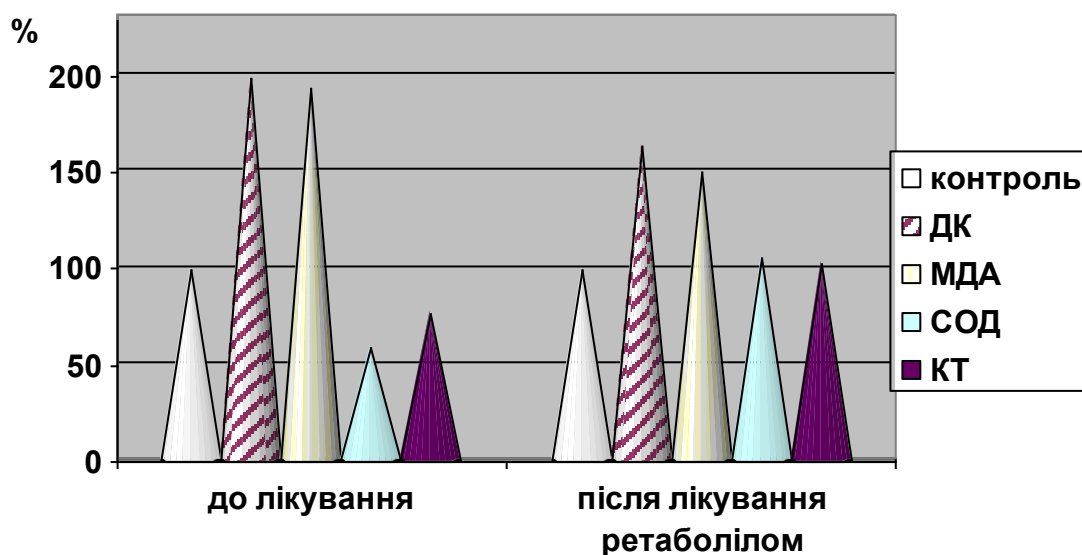


Рис. 7.2. Вплив ретаболілу на показники прооксидантної та антиоксидантної систем у печінці за умов розвитку АА

Разом з тим, визначення активності ферментів АОС в печінці при алергічному альвеоліті дало змогу встановити інший протилежний напрямок

змін. Так, активність супероксиддисмутази за умов формування АА знижувалася в печінці на 41,4 % ($P < 0,05$) в порівнянні з величинами контролю (табл. 7.7; рис. 7.2).

Таблиця 7.7

Вплив ретаболілу на активність СОД у печінці морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідження		Кількість морських свинок	СОД, у.о/мг
Інтактні морські свинки		30	$123,0 \pm 0,3$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$72,0 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$106,4 \pm 1,0$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Водночас аналогічних змін зазнавав інший ключовий фермент АОС – каталаза, активність якої була зниженою на 29,7 % ($P < 0,05$) проти показників інтактних тварин (табл. 7.8; рис. 7.2).

Одержані дані дозволяють стверджувати про те, що експериментальний алергічний альвеоліт, особливо його пізній період розвитку, характеризується виснаженням активності ферментів АОС в печінці морських свинок.

Використання ретаболілу зумовило підвищення активності супероксиддисмутази і каталази в печінці відповідно на 47,7 % ($P < 0,05$) і 34,4 % ($P < 0,05$) в порівнянні з групою тварин експериментальної моделі хвороби, які не піддавалися впливу цього лікарського засобу (табл. 7.7, 7.8; рис. 7.2).

Таблиця 7.8

Вплив ретаболілу на активність каталази в печінці морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	КТ, мо/г
Інтактні морські свинки		30	$41,8 \pm 0,3$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$29,3 \pm 0,6$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$39,4 \pm 0,4$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Отже, проведені дослідження показників ПОЛ і стану АОС показали, що в ранній період формування АА стимулюються паралельно як прооксидантна, так і антиоксидантна системи, а в пізній період продовжується нагромадження продуктів ПОЛ (ДК і МДА) в печінці та пригнічується активність ферментів (СОД і КТ) АОС. Застосування ретаболілу тваринам спричиняє позитивну дію на процеси ліпопероксидації – знижується вміст ДК і МДА та на антиоксидантну систему – підвищується активність СОД і каталази в печінці за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Виходячи з результатів, представлених у даному розділі дисертації, можна зробити наступні висновки.

ВИСНОВКИ

1. Ранній період (34-а і 44-а доби) розвитку АА суттєво впливає на процеси ПОЛ і стан АОС – зростають вміст ДК і МДА та активність СОД і каталази в печінці.

2. Експериментальний алергічний альвеоліт в пізній період (на 54-у і 64-у доби) характеризується поступовим нагромадження продуктів ПОЛ (ДК і МДА) та пригніченням активності ферментів АОС в печінці морських свинок.

3. Застосування ретаболілу тваринам призвело до зниження вмісту ДК і МДА та підвищення активності СОД і каталази в печінці за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображені в одній науковій праці [125].

1. Регеда М.С. Зміни функціонального стану антиоксидантної та прооксидантної систем в печінковій тканині тварин за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / М.С. Регеда, Н.Г. Семенців // Український медичний альманах. – 2009. – Т 12, №2. – С 202-203.

РОЗДІЛ 8

ПОРУШЕННЯ АКТИВНОСТІ ТРАНСАМІНАЗ В КРОВІ МОРСЬКИХ
СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ РЕТАБОЛІЛОМ

У цьому розділі дисертації досліджували активність аспаратамінотрансферази і аланінамінотрансферази в крові морських свинок на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту до та після застосування препарату ретаболілу.

Результати дослідження показано в таблицях 8.1-8.4, на рисунках 8.1-8.2.

8.1. Активність аспаратамінотрансферази і аланінамінотрансферази в крові морських свинок на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Дослідженнями встановлено, що на 34-у добу формування алергічного альвеоліту підвищується активність аспаратамінотрансферази в крові на 12,4 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Активність аспаратамінотрансферази у крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	АСТ, ммоль/л
Інтактні морські свинки		30	$0,19 \pm 0,001$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	20	$0,21 \pm 0,001$ $P < 0,05$
	44	20	$0,42 \pm 0,01$ $P < 0,05$
	54	20	$0,42 \pm 0,04$ $P < 0,05$
	64	20	$0,52 \pm 0,03$ $P < 0,05$

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

Пізніше на 44-у добу АА спостерігається суттєве зростання рівня АСТ в крові на 122,2 % ($P < 0,05$) проти величин групи інтактних тварин. Згодом на 54-у і 64-у доби цієї імунотоксичної патології виявлено подальше підвищення активності АСТ в крові відповідно на 121,3 % ($P < 0,05$), 173,9 % ($P < 0,05$) в порівнянні з групою здорових морських свинок (табл. 8.1, рис. 8.1). Отже, визначення активності АСТ в крові в динаміці формування АА дало можливість виявити зміни, які проявлялися поступовим зростанням активності АСТ від раннього (34-а, 44-а доби) до максимального рівня, зафіксованим у тварин на 64-у добу від моменту неодноразового введення в організм морських свинок антигену.

Таблиця 8.2

Активність аланінамінотрансферази у крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	АЛТ, ммоль/л
Інтактні морські свинки		30	$0,22 \pm 0,001$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	20	$0,26 \pm 0,001$ $P < 0,05$
	44	20	$0,42 \pm 0,01$ $P < 0,05$
	54	20	$0,42 \pm 0,01$ $P < 0,05$
	64	20	$0,54 \pm 0,04$ $P < 0,05$

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

Відомо, що за умов формування алергічного альвеоліту на порушення метаболічних процесів у клітинах організму, крім одержаних результатів зростання АСТ, вказує і наступний показник мембранозалежних ферментів (аланінамінотрансфераза).

Результати проведених досліджень показали, що в ранній період алергічного альвеоліту (на 34-у і 44-у доби) зростає активність АЛТ в крові

відповідно на 21,4 % ($P < 0,05$) і 95,8 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл. 8.2; рис. 8.1). У морських свинок третьої групи виявлено і надалі збільшення активності аланінамінотрансферази крові відповідно на 92,7 % ($P < 0,05$) проти величин інтактних тварин. Максимальна активність АЛТ була зафіксована на 64-у добу з моменту введення антигену, відповідно зростала на 148 % ($P < 0,05$) в порівнянні з першою групою морських свинок (табл. 8.2; рис. 8.1).

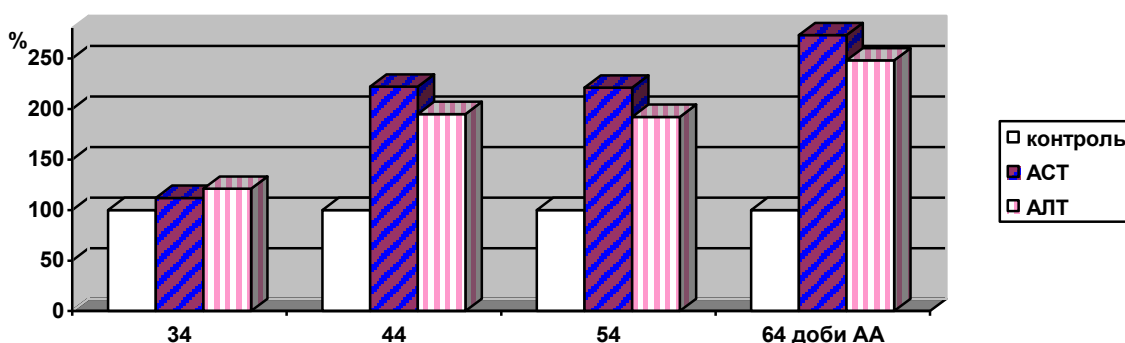


Рис.8.1. Активність АСТ і АЛТ в крові морських свинок в різні періоди розвитку АА (% від контролю)

8.2. Вплив ретаболілу на активність трансаміназ в крові тварин при алергічному альвеоліті

Таблиця 8.3

Вплив ретаболілу на активність АСТ у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідження		Кількість морських свинок	АСТ, ммоль/л
Інтактні морські свинки		30	$0,1 \pm 0,001$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$0,5 \pm 0,03$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$0,31 \pm 0,01$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Для вивчення впливу ретаболілу на активність трансаміназ брали до уваги дослідження показників АСТ і АЛТ в крові інтактних тварин, а також морських свинок з АА до та після застосування цього лікарського середника.

Встановлено, що за умов розвитку АА до лікування зростає активність АСТ на 173,9 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл. 8.3; рис.8.2). Застосування ретаболілу тваринам з експериментальною моделлю хвороби призвело до зниження рівня АСТ на 40,4 % ($P < 0,05$) проти групи морських свинок з АА, яким не вводився цей препарат, що свідчить про його коригуючий вплив на активність зазначеного ферменту.

Таблиця 8.4

Вплив ретаболілу на активність АЛТ у крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	АЛТ, ммоль/л
Інтактні морські свинки		30	$0,2 \pm 0,001$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$0,54 \pm 0,04$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$0,31 \pm 0,01$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Вивчення активності аланінамінотрансферази при алергічному альвеоліті показало підвищення його рівня в крові на 148 % ($P < 0,05$) в порівнянні з групою інтактних тварин (табл. 8.4; рис. 8.2).

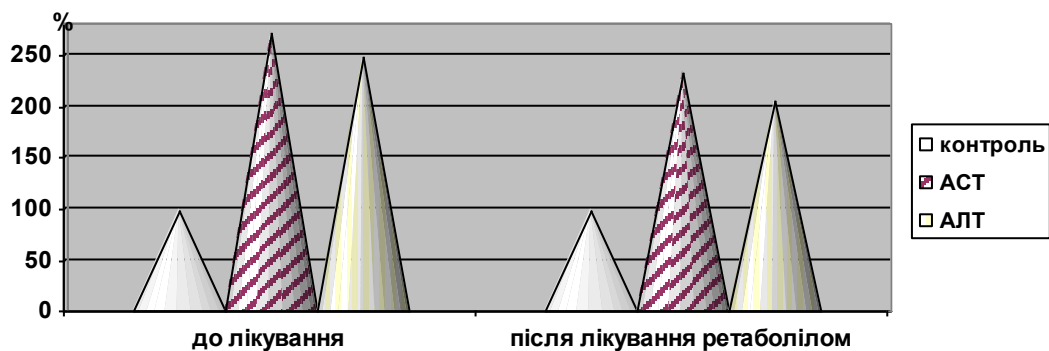


Рис.8.2. Вплив ретаболілу на активність трансаміназ в крові морських свинок при АА

Призначення ретаболілу морським свинкам з АА викликало зниження активності АЛТ і АСТ в крові відповідно на 42,2 % ($P < 0,05$) та 40,4 % ($P < 0,05$) проти групи тварин з цим імунокомплексним захворюванням, які не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про його позитивну дію на згадані ферменти (табл. 8.4; рис. 8.2).

Виходячи з результатів, представлених у даному розділі дисертації, можна зробити наступні висновки.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальний алергічний альвеоліт на 34-у, 44-у, 54-у доби супроводжується зростанням активності АСТ в крові тварин з максимальною активністю цього ферменту на 64-у добу.

2. За умови формування АА спостерігається підвищення активності АЛТ як у ранні, так і пізні його періоди його розвитку з найвищим ступенем її вираження на 64-у добу експерименту.

3. Застосування ретаболілу призводить до його позитивного впливу на активність трансаміназ, їх рівень знижувався в крові при АА.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображені в науковій праці [124].

1. Регеда М.С. Активність трансаміназ в крові тварин за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх змін / М.С.Регеда, Н.Г.Семенців // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Т.9. – Вип. 4 (28). – Частина 3. – С 216-217.

РОЗДІЛ 9
ПОРУШЕННЯ БІЛКОВООСАДКОВИХ ПРОБ
В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО
АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ РЕТАБОЛІЛОМ

У цьому розділі дисертації досліджували показники тимолової та цинк-сульфатної проб в крові в динаміці розвитку АА до та після застосування ретаболілу.

Одержані результати представлені в таблицях 9.1-9.4 на рисунках 9.1-9.2.

9.1. Зміна показників тимолової та цинк-сульфатної проб на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку алергічного альвеоліту

У дисертаційній роботі показано, що в ранні періоди розвитку АА (на 34-у добу) показники тимолової проби в крові не зазнають змін. Вони знаходяться на рівні контрольних величин (табл. 9.1; рис. 9.1).

Таблиця 9.1

Рівень показників тимолової проби в крові морських свинок в динаміці
формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Тимолова проба, од.
Інтактні морські свинки		30	$1,2 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	20	$1,5 \pm 0,1$ $P > 0,05$
	44	20	$2,4 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	54	20	$2,6 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	64	20	$3,3 \pm 0,5$ $P < 0,05$

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

Пізніше на 44-у добу цієї експериментальної моделі хвороби спостерігається підвищення показників тимолової проби в крові на 92,2 % ($P<0,05$) проти групи інтактних тварин. Результати проведених досліджень встановили подальше зростання цього показника на 54-у і 64-у доби АА відповідно на 104,5 % ($P<0,05$) і 115,4 % ($P<0,05$) в порівнянні з групою здорових морських свинок (табл. 9.1; рис. 9.1).

Пізніше на 44-у, 54-у і 64-у доби експериментальної моделі хвороби відбулося підвищення показників тимолової проби відповідно на 92,2 % ($P<0,05$), 104,5 % ($P<0,05$), 155,4 % ($P<0,05$) проти групи інтактних тварин (табл. 9.1; рис. 9.1).

Таблиця 9.2

Рівень показників цинк-сульфатної проби в крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість морських свинок	Цинк-сульфатна проба, од.
Інтактні морські свинки		30	$2,4 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом (до лікування)	34	20	$2,6 \pm 0,3$ $P>0,05$
	44	20	$4,1 \pm 0,4$ $P<0,05$
	54	20	$4,5 \pm 0,2$ $P<0,05$
	64	20	$4,6 \pm 0,2$ $P<0,05$

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

Дослідження іншого показника цинк-сульфатної проби у другої групи морських свинок показало, що він не відрізнявся при АА від величин здорових тварин (табл. 9.2). Згодом, на 44-у добу і особливо у пізній період (54-у і 64-у доби) цієї імунокомплексної патології спостерігалось зростання показників цинк-сульфатної проби відповідно на 71,4 % ($P<0,05$), 89,0 % ($P<0,05$) і 89,5 %

($P < 0,05$) в порівнянні з величинами контрольної групи морських свинок (табл. 9.2; рис. 9.1).

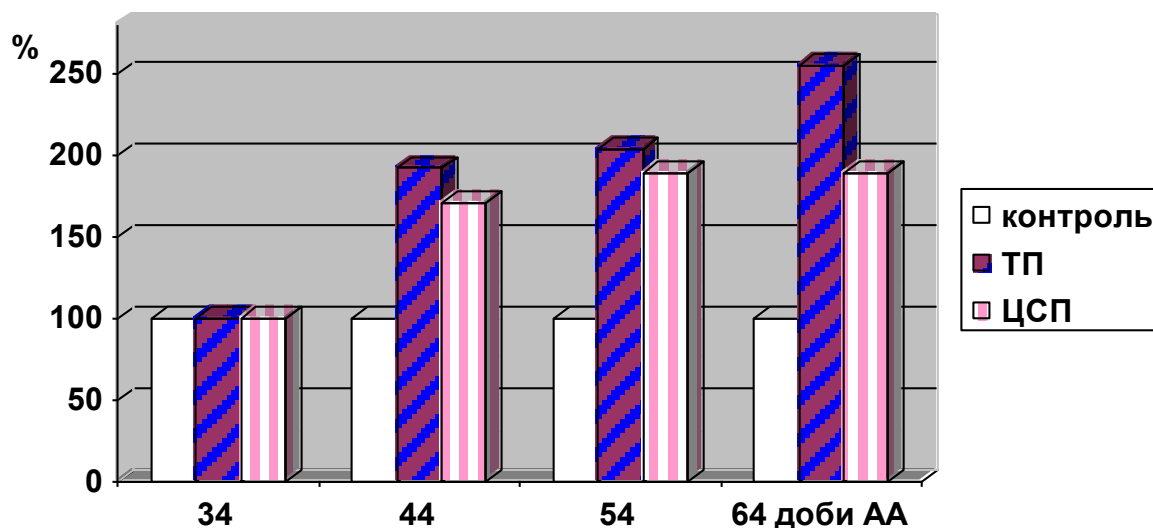


Рис.9.1. Вміст показників тимолової і цинк-сульфатної проб у крові морських свинок в різні періоди розвитку АА (% від контролю)

Таким чином, дослідження показників білковоосадочних проб в крові в динаміці розвитку АА показало поступове зростання тимолової і цинк-сульфатної проб на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї імунокомплексної патології. Водночас у ранні терміни АА (на 34-у добу) ці показники не зазнавали достовірних змін і знаходились на рівні інтактних тварин.

9.2. Вплив ретаболілу на показники тимолової і цинк-сульфатної проб при алергічному альвеоліті

При експериментальному алергічному альвеоліті встановлено зростання показників тимолової на 155,4 % ($P < 0,05$) і цинк-сульфатної проб на 89,5 % ($P < 0,05$) в крові в порівнянні з контролем (табл. 9.3, 9.4; рис. 9.1).

Застосування ретаболілу з лікувальною метою за умов розвитку алергічного альвеоліту зумовлює коригуючий вплив на показники тимолової та цинк-сульфатної проб. Останні в результаті цього знижувалися відповідно на

47,4 % ($P < 0,05$) і 43,8 % ($P < 0,05$) проти групи морських свинок, яким не вводився цей препарат (табл. 9.3, 9.4; рис. 9.2).

Таблиця 9.3

Вплив ретаболілу на рівень показників тимолової проби в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$)

Форма дослідю		Кількість морських свинок	Тимолова проба, од.
Інтактні морські свинки		30	$1,2 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$3,3 \pm 0,5$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$1,7 \pm 0,2$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

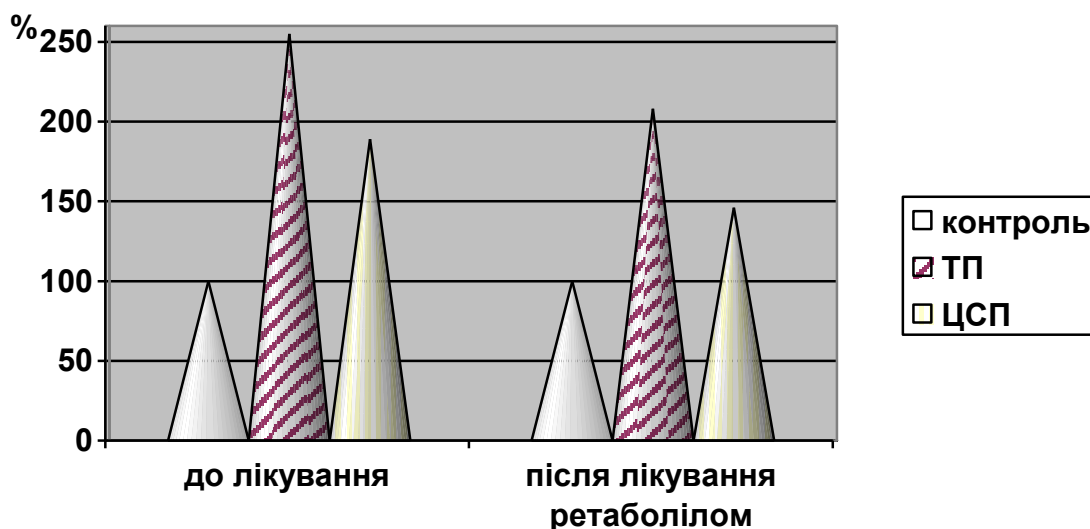


Рис. 9.2. Вплив ретаболілу на показники тимолової і цинк-сульфатної проб у крові при АА

Таким чином, використання ретаболілу тваринам при АА показало його позитивну дію на досліджувані показники.

Таблиця 9.4

Вплив ретаболілу на рівень показників цинк-сульфатної проби в крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$)

Форма досліджу		Кількість морських свинок	Цинк-сульфатна проба, од.
Інтактні морські свинки		30	$2,4 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом	До лікування	20	$4,6 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	Після лікування	20	$2,5 \pm 0,2$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

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

2. P_1 – достовірність різниці показників при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) в порівнянні з результатами експериментального алергічного альвеоліту (після лікування ретаболілом).

Виходячи з результатів, представлених у даному розділі дисертації, можна зробити наступні висновки.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальний алергічний альвеоліт характеризується поступовим підвищенням показників тимолової і цинк-сульфатної проб в крові на 44-у, 54-у і 64-у доби експерименту.

2. На 34-у добу АА показники ТП і ЦСП не зазнавали достовірних змін, вони знаходилися на рівні контролю.

3. Застосування ретаболілу спричинило зниження показників ТП і ЦСП в крові, що свідчить про його коригуючий вплив на зазначені тести.

Результати досліджень, які подані в цьому розділі дисертації, відображені в наукових працях [127, 142].

1. Семенців Н.Г. Результати досліджень окремих показників білкового обміну в крові тварин за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / Н.Г. Семенців // Сучасні наукові досягнення: Всеукраїнська науково-практична конференція, 29-30 листопада 2008 року: Матеріали конференції. – Миколаїв, 2008. – С 108-109.
2. Регада М.С. Показники тімолової та цинк-сульфатної проби в крові тварин за умови розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція / М.С. Регада, Н.Г. Семенців // Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я: III Міжнародна науково-практична конференція, 26-27 березня 2009 р. : Матеріали конференції. – Луганськ, 2009. – С 73-74.

РОЗДІЛ 10

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останні десятиліття в усіх країнах світу відзначається посилення дії на організм людини несприятливих факторів довкілля, що призводить до збільшення частоти алергічних реакцій і захворювань [39, 42, 47, 85].

На сьогодні алергічні захворювання охоплюють лизько 25-30 % населення земної кулі і вони постійно зростають. Серед алергічної патології чільне місце посідає екзогенний алергічний альвеоліт. Це захворювання, особливо його хронічна форма, досить часто ускладнюється розвитком дихальної недостатності, пневмосклерозу, емфіземи легень, легеневого серця, спричиняє періоди непрацездатності, зумовлює інвалідність пацієнтів, тому воно набуло соціально-економічного значення, а проблема вивчення, діагностики і лікування та патогенезу АА стала надзвичайно актуальною.

Екзогенний алергічний альвеоліт або гіперчутливий інтерстиціальний пневмоніт розвивається у разі повторного аерогенного потрапляння антигенів мікробного, тваринного, рослинного походження або різних низькомолекулярних хімічних сполук у сенсibilізований організм [41, 149].

Нині уже відомі етіологічні чинники формування алергічного альвеоліту, проте до кінця не вивченими залишаються патогенетичні механізми його розвитку. Не з'ясовані питання, які пов'язані з визначенням ролі і особливостей порушень показників білкового обміну (загальний білок, альбуміни, α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобуліни, СРП, сечовина, фібриноген, сечова кислота, креатинін), протеїназо-інгібіторної системи, прооксидантної і антиоксидантної систем, мембранозалежних ферментів в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту у ранні (на 34-у і 44-у доби) і пізні (54-у, 64-у доби) його періоди.

Перспективним напрямком у плані корекції порушень білкового обміну при алергічному альвеоліті є застосування анаболітичного стероїду ретаболілу.

З цього приводу у доступній нам літературі не знайдено наукових праць, які б дали змогу охарактеризувати ступінь порушення показників білкового обміну за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та не встановлено впливу ретаболілу на змінений метаболізм. Тому метою нашого дослідження було з'ясування основних ланок патогенезу порушень білкового обміну в тварин в динаміці розвитку алергічного альвеоліту та вивчення впливу на них ретаболілу.

Відповідно до мети були поставлені та вирішені п'ять основних завдань дослідження.

Предметом дослідження були показники білкового обміну в морських свинок на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування алергічного альвеоліту до та після застосування тваринам препарату ретаболілу, який вводили тричі внутрішньом'язово з розрахунку 2 мг/кг маси через кожні 10 днів.

Застосування ретаболілу було викликано тим, що він підвищує синтез білка, нуклеїнових кислот (РНК, ДНК), стимулює активність цитохромних та інших ферментів [14]. У сироватці крові підвищується вміст альбумінів та α -глобулінів [81]. У серцевому м'язі збільшується кількість актоміозину та контрактину. Енергією синтетичні процеси забезпечуються за рахунок використання жирів. Під впливом ретаболілу розвивається еритроїдна гіперплазія кісткового мозку, відкладається глікоген в печінці і м'язах, затримується в організмі кальцій, калій, фосфор і натрій, зменшується вміст холестерину, попереджується атрофія кори наднирників, покращується білково-синтезуюча і антитоксична функція печінки. Його застосовують для лікування тяжких операцій, інфекцій, інтоксикацій, інфаркту міокарда, остеопорозу [14, 81, 106, 165].

Для виконання експериментальних досліджень було використано 130 морських свинок (самців) масою 180-220 г. Усі тварини розподіляли на шість груп, які детально описані в другому розділі дисертації.

Експериментальну модель алергічного альвеоліту відтворювали за методом О.О. Орехова і Ю.А. Кирилова [98]. Відповідно до цієї методики

тваринам через кожні 10 днів вводили шість разів внутрішньовенно по 0,2 мл 1%-го розчину БЦЖ на 14-у, 24-у, 34-у, 44-у, 54-у, 64-у доби експерименту. Тому власне були вибрані ці терміни, в які забирали кров і печінку в морських свинок з АА для проведення комплексу біохімічних досліджень (крім двох перших – 14-а і 24-а доби).

З метою кращої інтерпретації одержаних результатів та їх раціонального опису в дисертаційній роботі виділяли два періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту: ранній – 34-а і 44-а доби та пізній – 54-а і 64-а доби [66].

Першим етапом нашої роботи було дослідження стану білкового обміну при експериментальному алергічному альвеоліті за допомогою таких показників, як загальний білок, альбуміни, α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобуліни, які визначали у крові морських свинок в різні періоди його розвитку до та після лікування ретаболілом.

Вивчення вмісту в крові загального білка в ранній період (на 34-у, 44-у доби) формування АА дало змогу виявити його зниження, а на 54-у і 64-у доби експерименту спостерігалось подальше зменшення концентрації цього показника в порівнянні з тваринами інтактної групи, що свідчить про розвиток гіпопротеїнемії. Результатами наших досліджень встановлено також поступове зниження вмісту альбумінів в крові тварин на 34-у і 44-у доби експерименту з найнижчим ступенем їх вираження в пізній період (54-а і 64-а доби) розвитку алергічного альвеоліту проти контрольних величин.

Визначення глобулінів у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту показало однонаправленість змін усіх їх фракцій.

Як в ранній, так і в пізній періоди алергічного альвеоліту спостерігалось зростання рівня α_1 -глобулінів в порівнянні з величинами групи здорових тварин.

Водночас концентрація α_2 -глобулінів в крові зазнавала теж суттєвих зрушень за умови розвитку алергічного альвеоліту. Вона поступово зростала на 34-у і 64-у доби цієї імунокомплексної патології проти величини контролю.

Аналогічні результати зниження вмісту загального білка та альбумінів і зростання концентрації глобулінів у крові хворих пташників на екзогенний алергічний альвеоліт зі стажем роботи на птахофабриці 1-20 років отримав [115], який пояснює це порушеннями білковоутворюючої функції печінки.

Наступним показником, що доповнює характеристику попередніх компонентів білкового обміну був β -глобулін. Результати проведених досліджень виявили підвищення рівня β -глобулінів у крові у другої та третьої групи морських свинок в порівнянні з показниками інтактних тварин. Далі на 54-у і 64-у доби розвитку АА збереглася тенденція до зростання цього глобуліну. Він підвищувався проти першої групи морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту.

Подібні зміни вмісту глобулінових фракцій в крові при АА виявлено у разі досліджень γ -глобулінів, рівень яких достовірно зростав у крові як в ранній (на 34-у і 44-у доби), так і в пізній період (на 54-у і 64-у доби) розвитку алергічного альвеоліту в порівнянні з показниками контрольної групи тварин.

Отже, визначення загального білка, альбумінів та глобулінових фракцій у крові морських свинок дало можливість встановити зниження рівня загального білка, альбумінів та зростання вмісту α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобулінів за умов формування цієї експериментальної моделі хвороби. Отже, отримані дані дають підставу стверджувати, що різні періоди АА суттєво впливають на концентрацію у крові як загального білка, альбумінів, так і глобулінів. Прослідковується поступове зниження рівня загального білка, альбумінів та збільшення вмісту глобулінів в крові з найбільшим ступенем вираження цих змін у пізній період (на 54-у, а особливо на 64-у доби) формування АА.

Введення тваринам ретаболілу призвело до підвищення рівня загального білка, альбумінів та зниження концентрації α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобулінів у крові в

порівнянні з групою морських свинок, які не піддавалися впливу цього препарату.

Отже, на основі аналізу одержаних результатів, який стосується застосування ретаболілу при АА, можна стверджувати про те, що цей лікарський засіб має коригуючий вплив на зазначені показники білкового обміну.

Відомо з літератури [104], що при сенсibiliзації організму пошкоджується багато органів. Одним з найбільш ранимих є печінка. Доведено, що й при іншій алергічній патології (бронхіальній астмі) відбувається ураження печінки і знижуються її функціональні можливості. Порушення білковоутворюючої функції печінки при бронхіальній астмі, яке проявляється зменшенням вмісту альбумінів та збільшенням концентрації у сироватці крові α_1 -глобулінів і γ -глобулінів спостерігав [104].

Здебільшого гіпопротеїнемія виникає внаслідок гальмування синтезу білків у печінці, дефіциту білків у їжі, голодування, кахексії, ураження печінки, синдрому, втрати білка [12].

Наступним розділом нашої наукової роботи було вивчення стану протеїназо-інгібіторної системи організму, який оцінювали за загальною протеолітичною активністю плазми крові – за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (розпад високомолекулярних протеїнів) і азоколагену (колагеноліз) та інгібіторів протеолізу за вмістом альфа-2-макроглобуліну (α_2 - М) і альфа-1-інгібітора протеаз (α_1 - ІІІ) в плазмі крові в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту до та після введення тваринам ретаболілу.

Результати проведених нами досліджень показують, що експериментальний алергічний альвеоліт активізує процеси протеолізу. На це вказує збільшення протеолітичної активності плазми крові (ПАК), що підтверджується достовірним зростанням лізису азоальбуміну, азоказеїну і азоколагену у тварин другої, третьої, четвертої і п'ятої групи в порівнянні з контролем.

Вміст білкових інгібіторів плазми крові у тварин з АА також зазнавав виражених змін. Встановлено зниження α_1 -інгібітора протеаз в крові тварин четвертої і п'ятої груп в порівнянні з контролем. Ці показники не змінювалися в ранній період (на 34-у, 44-у доби) розвитку АА, вони знаходилися на рівні інтактних тварин.

Дослідження α_2 -макроглобуліну в крові тварин другої групи при АА показало його зростання проти контролю. Пізніше на 44-у добу експерименту α_2 - М не зазнавав достовірних змін, а на 54-у і 64-у доби алергічного альвеоліту спостерігалось зниження концентрації цього показника в порівнянні з групою інтактних тварин.

Зниження активності інгібіторів в плазмі крові в пізній період формування алергічного альвеоліту, на нашу думку, може бути результатом дії декількох факторів: по-перше, відбувається інтенсивне зв'язування ними протеаз, які виражено активуються; по-друге, протеолітичні ферменти в активованому стані здатні елімінувати комплекси протеїназа-інгібітор з наступним розщепленням молекули білка; по-третє, гіпоксія і алергія, які мають місце при цій імунокомплексній патології, викликають стимуляцію ПОЛ і власне за допомогою вільних радикалів відбувається насамперед пошкодження білкових молекул. Отже, можна вважати, що проходить окиснення активних центрів інгібіторів (окислювальна денатурація) за умов розвитку АА.

Застосування ретаболілу тваринам призвело до зниження лізису азоказеїну, азоальбуміну, азоколагену та зростання концентрації α_1 -ІІІ і α_2 -М в крові проти морських свинок з АА, яким не вводився цей препарат.

Таким чином, дослідження показників лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену і інгібіторів протеаз α_1 - ІІІ і α_2 - М в плазмі крові показало порушення стану протеїназо-інгібіторної системи, що проявлялося зростанням протеолітичної активності та зниженням інгібіторного потенціалу крові за умов розвитку алергічного альвеоліту.

У патогенезі багатьох захворювань внутрішніх органів важливу роль відіграють порушення протеїназо-інгібіторної системи. За фізіологічних умов активність протеолітичних ферментів урівноважена із рівнем інгібіторів протеїназ. При критичних станах, в тому числі і екзотоксикозах, відбувається порушення динамічної рівноваги між протеазами та їх інгібіторами. Збільшення кількості та активності ферментів протеолізу тканинного походження веде до "протезного вибуху", в зв'язку з чим гіперактивуються згортальна, фібринолітична, калікреїн-кінінова, ренін-ангіотензин-альдостеронова системи і комплемент. Викликані зміни зумовлюють розвиток деструктивних і запальних змін у всьому організмі [13, 64].

Ряд авторів вважає, що найважливішим для дослідження серед різних інгібіторів плазми крові є α_1 -інгібітор протеїназ (α_1 -ІП), через те, що близько 90 % трипсинінгібіторної активності плазми припадає на його долю. α_1 -ІП складає 75 % фракції α_1 -глобулінів сироватки крові і містить 12,5 % вуглеводів. Він синтезується в клітинах печінки і потрапляючи в кровеносне русло проявляє широкий спектр дії. ІП гальмує активність колагенази, еластази, тромбіну, плазміну, реніну, калікреїну та ін. При патологічних станах в плазмі крові спостерігається як зниження, так і підвищення рівня α_1 -інгібітора протеїназ [2, 13, 64].

Важливим інгібітором протеїназ є α_2 -М, що утворює комплекси з протеїназами всіх класів: сериновими, тіоловими, металозалежними та кислими. α_2 -М здатен пригнічувати активність більшості протеїназ широкого спектру дії, таких, як еластаза, катепсин G, бактеріальні та лейкоцитарні протеїнази. α_2 -М бере участь у видаленні ендогенних і екзогенних активованих протеїназ із кровотоку, в імунній відповіді організму і метаболізмі сполучної тканини. Він виконує і ряд специфічних функцій інгібіторів, зокрема антитромбіну ІІІ і антиплазміну при виснаженні їх резервів. α_2 -М – один із інгібіторів фібринолізу. В комплексі з α_2 -М плазмін незначно розщеплює фібриноген та VIII фактор згортання крові.

α_2 -М є одним з інгібіторів згортання крові, який забезпечує біля 25% антитромбінового потенціалу плазми крові [13, 64].

Ряд авторів встановив зниження концентрації α_2 -М в крові хворих на вірусний гепатит, опікову хворобу [13]. Високі концентрації α_2 -М виявлені при цукровому діабеті, інфекційному монопуклеозі, злоякісних новоутвореннях. За умови введення хлориду кобальту зростає концентрація протеолітичних ферментів і зменшується рівень α_2 -М [45]. Концентрація α_2 -М в крові у хворих на виразкову хворобу має різнонаправлений характер її змін в окремих пацієнтів [2, 64, 151].

Нами було вивчено вміст в крові СРП та фібриногену в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту.

До гострофазових білків належить СРП, який визначали в крові у динаміці розвитку алергічного альвеоліту. Встановлено, що концентрація в крові СРП уже в ранній період експериментальної моделі хвороби (на 34-у і 44-у доби) почала зростати і максимального ступеня активності набула в пізній період (54-у і 64-у доби) АА.

Проведені дослідження виявили, що вміст фібриногену в крові тварин на 34-у добу алергічного альвеоліту не змінюється, він знаходився на рівні контрольних величин. Водночас цей показник поступово зростав у крові на 44-у, 54-у і 64-у доби від моменту введення антигену при АА в порівнянні з групою інтактних морських свинок.

Таким чином, результати досліджень показали, що у тварин за умов розвитку алергічного альвеоліту відбувається підвищення вмісту СРП та фібриногену в крові у ранні і пізні періоди цієї імунокомплексної патології, за винятком лише другої групи морських свинок, в яких рівень фібриногену на 34-у добу експерименту не зазнавав достовірних змін.

Введення ретаболілу призвело до зниження концентрації фібриногену і СРП в крові проти групи морських свинок, які не піддавалися впливу цього лікарського середника, що свідчить про його коригуючу дію на показники гострофазових білків.

В.Є.Казмірчук, Л.В.Ковальчук [47] зазначають, що гострофазові білки – це неоднорідна група білкових субстанцій, що інтенсивно синтезуються за умови розвитку гострої фази запалення за принципом індукцйбельної системи генної регуляції. Майже всі вони виробляються гепатоцитами під впливом доїмунних цитокінів, що продукуються макрофагами при розпізнаванні патогену. Усі гострофазові білки умовно розподілені на три групи (А, Б, В). До групи А належать церулоплазмін та С₃ компонент комплементу. Групу Б складають фібриноген, α₁-антитрипсин, β₂-макроглобулін, гаптоглобін. До В-групи відносять СРП.

Відомо, що фібриноген - β - глобулін, який належить до глікопротеїнів і синтезується в печінці, бере участь в процесах згортання крові. Гіперфібриногенемія спостерігається при різноманітних запальних процесах (гепатит, пневмонія), злоякісних пухлинах, лейкозах, ішемічній хворобі серця [12, 135].

Особливістю СРП є його властивість давати реакцію преципітації з С-полісахаридом пневмокока, що зумовлено його високою спорідненістю до залишків фосфоризованого холіну в капсулі пневмокока. Він сприяє фагоцитозу, збільшує рухливість лейкоцитів, активує імунні реакції та зв'язування комплементу [12, 47].

На кінцевих етапах білкового обміну можуть порушуватись процеси утворення азотистих продуктів (сечовина, сечова кислота, креатинін) і виведення їх з організму. Проведені нами дослідження показали, що в ранні періоди (на 34-у і 44-у доби) розвитку алергічного альвеоліту концентрація сечовини була зниженою в порівнянні з контрольною групою тварин. Нами встановлено на 54-у добу експериментальної моделі хвороби подальше зниження вмісту сечовини у крові, а на 64-у добу АА спостерігалася тенденція до ще більшого падіння цього показника, що може вказувати на порушення детоксикаційної функції печінки. Очевидно, алергічне ураження печінки супроводжується не тільки порушенням процесів синтезу білка і його окремих фракцій, але і порушенням обміну амінокислот. Здебільшого зустрічається

пригнічення процесів їх дезамінування і трансамінування, які пов'язані зі змінами активності відповідних ферментних систем [64].

Результати досліджень показали, що на 34-у і 44-у доби цієї імунокомплексної патології спостерігається зниження концентрації креатиніну в крові проти першої групи тварин. Цей показник і надалі (на 54-у і 64-у доби) залишився зниженим в порівнянні з величинами контрольної групи морських свинок.

Дослідження сечової кислоти в крові в ранній період АА, який охоплював 34-у добу експерименту, показало, що вона не змінювалася, тобто відповідала величинам контролю. Пізніше на 44-у, 54-у і 64-у доби алергічного альвеоліту спостерігалось підвищення вмісту сечової кислоти в крові проти групи інтактних морських свинок.

Таким чином, визначення концентрації сечовини, креатиніну показало зниження їх рівня та зростання вмісту сечової кислоти за умов формування алергічного альвеоліту і залежало від тривалості дії антигенного фактора на організм тварин.

Застосування ретаболілу тваринам з АА призвело до підвищення концентрації сечовини і креатиніну та зниження рівня сечової кислоти в крові проти групи морських свинок, які не піддавалися впливу цього лікарського засобу, що свідчить про його коригуючий вплив на зазначені показники.

Відомо з літератури, що кінцевий етап білкового обміну включає в себе біохімічні процеси, які призводять до утворення аміаку, сечовини, сечової кислоти, креатину, індикану [135].

Сечовина – кінцевий продукт білкового обміну. Її синтез відбувається в печінці за участю ряду ферментних систем [135].

Креатинін утворюється як кінцевий продукт метаболізму креатину. Він є ендогенним фактором нейрогуморального контролю за центральною нервовою системою. Концентрацію креатиніну використовують як індикатор функції нирок у щоденній лікарській практиці [135].

Сечова кислота є кінцевим продуктом обміну пуринових основ, які входять до складу нуклеопротейдів. У печінці при дезамінуванні похідних пурину – аденіну і гуаніну – утворюються гіпоксантин, а потім ксантин. Сечова кислота є продуктом окислення ксантину за участю флавінвмісного ферменту печінки ксантиноксидази. Рівень сечової кислоти визначається за інтенсивністю синтезу та розпаду. Підвищення вмісту сечової кислоти спостерігається за умови зменшення виділення її нирками, надмірного утворення (лейкози) або зниження інтенсивності її руйнування (захворювання печінки) [135].

З літератури відомо, що процеси ПОЛ і АОС беруть активну участь в патогенезі АА.

Нами виявлено, що показники пероксидації ліпідів – ДК і МДА – зростали в печінці на 34-у добу АА в порівнянні з контролем.

Пізніше, на 44-у добу розвитку алергічного альвеоліту спостерігалось подальше нагромадження продуктів ПОЛ в печінці. Підвищувався вміст ДК і МДА проти показників інтактних тварин. У четвертій групі морських свинок продовжувалося інтенсивне утворення продуктів ПОЛ – зростання вмісту ДК і МДА в порівнянні з контролем.

У пізній період (на 64-у добу) формування алергічного альвеоліту показники ПОЛ в печінці досягнули найвищих величин. Рівень ДК і МДА зростав проти групи інтактних тварин.

Одержані дані свідчать про те, що ранній (34-а , 44-а доби) і особливо пізній (54-а, 64-а доби) періоди розвитку АА суттєво впливають на інтенсивне утворення продуктів ПОЛ в печінці та активують процеси ліпопероксидації. Водночас, досліджуючи активність антиоксидантної системи за допомогою СОД і каталази в печінці, ми встановили, що на 34-у добу АА вони зростали проти контрольних показників, а це свідчило про компенсаторну реакцію захисної антиперекисної системи на інтенсивне нагромадження продуктів ПОЛ.

У морських свинок на 44-у добу алергічного альвеоліту спостерігалось незначне підвищення активності СОД в печінці, а показник каталази не зазнавав достовірних змін, він знаходився на рівні інтактних тварин.

У роботі виявлено, що на 54-у добу експериментальної моделі хвороби активність СОД і каталази в печінці знижувалась, а в пізній період (на 64-у добу) розвитку АА ці показники продовжували знижуватися проти контрольних величин. Це свідчить про пригнічення ферментативної активності антиоксидантної системи.

Таким чином, підсумовуючи викладене вище, можна зробити висновок про те, що різні періоди формування алергічного альвеоліту неоднаково впливають на процеси ПОЛ і стан АОС в печінці. Ранній період АА характеризується зростанням продуктів ПОЛ і одночасною стимуляцією активності ферментів АОС, а пізній період супроводжується подальшим підвищенням ДК і МДА та зниженням активності СОД і каталази в печінці. Це дає підстави стверджувати, що за умов розвитку АА (на 54-у і 64-у доби) спостерігається виснаження захисної ферментативної ланки антиоксидантної системи та пошкоджуючий вплив нагромаджених продуктів перекисного окиснення ліпідів на печінку.

Застосування ретаболілу тваринам призвело до зниження рівня ДК і МДА та підвищення активності СОД і каталази проти показників морських свинок з цією імунотоксичною патологією, яким не вводили препарат, що вказує на його позитивний гальмівний вплив на утворення продуктів ПОЛ при АА.

Окороков А.Н. [99] зазначає, що продукти перекисного окиснення ліпідів суттєво знижують активність основного інгібітора протеаз- α_1 -антитрипсину, а активація ПОЛ і висока активність протеолізу створює сприятливі умови для розвитку запального процесу в легенях. Крім цього продукти ПОЛ підвищують проникливість лізосомальних мембран легеневої тканини, що призводить до виходу з лізосом протеолітичних ферментів, які викликають пошкоджуючу дію на клітини [99].

Експериментальними дослідженнями встановлено, що на 34-у добу формування алергічного альвеоліту підвищується активність аспаратамінотрансферази в крові в порівнянні з контролем.

Пізніше на 44-у добу АА спостерігається суттєве зростання рівня АСТ, а згодом на 54-у і 64-у доби цієї імунокомплексної патології виявлено подальше підвищення активності АСТ в крові в порівнянні з групою здорових морських свинок. Отже, визначення активності АСТ в крові в динаміці формування АА дало можливість виявити зміни, які проявлялися поступовим зростанням активності АСТ від раннього (34-а, 44-а доби) до максимального рівня, зафіксованим у тварин на 64-у добу від моменту одноразового введення в організм морських свинок антигену.

Відомо, що за умов формування алергічного альвеоліту на порушення метаболічних процесів у клітинах організму, крім одержаних результатів зростання АСТ, вказує активність аланінамінотрансферази. Результати проведених досліджень показали, що в ранній період алергічного альвеоліту (на 34-у і 44-у доби) зростає активність АЛТ в крові в порівнянні з контролем. У морських свинок третьої групи виявлено подальше збільшення активності аланінамінотрансферази і максимальна активність цього ферменту була зафіксована на 64-у добу з моменту введення антигену.

Призначення ретаболілу морським свинкам з АА викликало зниження активності АСТ і АЛТ в крові проти групи тварин з цим імунокомплексним захворюванням, які не піддавалися впливу препарату, що свідчить про його позитивну дію на згаданий фермент.

Таким чином, дослідження активності трансаміназ в динаміці розвитку АА показало їх поступове зростання в крові з максимальним ступенем вираження на 64-у добу з моменту введення антигену до лікування. Використання препарату ретаболілу спричинило коригуючий вплив на зазначені показники в крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті.

У печінці усі метаболічні процеси здійснюються завдяки вмісту в гепатоцитах ферментів і власне їх синтез є однією з важливих її функцій. Найбільш широко для діагностики хвороб печінки взагалі використовують визначення трансаміназ в крові. Ряд авторів [115] показали, що у хворих на ЕАА спостерігається зростання активності АСТ і АЛТ в крові. Це є чутливим індикатором пошкодження клітин печінки, яке очевидно розвивається внаслідок дії комплексу антиген-антитіло.

Е.М.Платков [104] вважає, що симптомокомплекс, який зветься трансамінітом, і характеризується підвищенням активності сироваткових трансаміназ, є одним з неспецифічних показників порушення функції печінки алергічного генезу.

У дисертаційній роботі показано, що в ранні періоди розвитку АА (на 34-у добу) показники тимолової проби в крові не зазнають змін. Вони знаходяться на рівні контрольних величин.

Пізніше на 44-у добу цієї експериментальної моделі хвороби почали змінюватися показники тимолової проби в крові. Вони підвищувались проти групи інтактних тварин і набули найвищих величин на 54-у і 64-у доби алергічного альвеоліту.

Ряд авторів [61] вважають, що позитивна тимолова проба виявляється за умови зменшення вмісту альбумінів та збільшення β - і γ -глобулінів і зв'язаних з β -глобулінами ліпідів (ліпопротеїдів) у сироватці крові. Підвищені показники тимолової проби спостерігаються при захворюваннях печінки (гепатит), малярії, вірусних інфекціях та колагенозах [61].

Дослідження цинк-сульфатної проби у другій групі морських свинок показало, що вона не відрізнялась при АА від величин здорових тварин. Згодом, на 44-у добу і особливо у пізній період (54-у і 64-у доби) цієї імунотоксичної патології спостерігалось зростання показників цинк-сульфатної проби в порівнянні з величинами контрольної групи морських свинок.

Таким чином, визначення показників білковоосадкових проб в крові в динаміці розвитку АА показало поступове зростання тимолової і цинк-сульфатної проб на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї імунокомплексної патології. Водночас у ранні терміни АА (на 34-у добу) ці показники не зазнавали достовірних змін і знаходились на рівні інтактних тварин.

Застосування ретаболілу з лікувальною метою за умов розвитку алергічного альвеоліту зумовлює коригуючий вплив на показники тимолової та цинк-сульфатної проб. Останні в результаті цього знижувалися проти групи морських свинок, яким не вводився цей препарат.

Отже, проведені комплексні біохімічні дослідження показників білкового обміну, перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної систем, активності трансаміназ в крові інтактних тварин і у морських свинок з АА в різні періоди його розвитку до та після застосування препарату ретаболілу показали, що нижчезазначені тести – альбуміни, глобулінові фракції, загальний білок, СРП, фібриноген, сечовина, креатинін, показники протеїназо-інгібіторної системи, ДК, МДА, СОД, КТ мають важливе значення для характеристики стану білкового обміну, процесів ПОЛ і АОС, білковоутворюючої функції печінки, перебігу, прогнозу, активності алергічного процесу, патогенезу алергічного альвеоліту.

Отриманий фактичний матеріал дисертаційної роботи дозволив розширити та поглибити існуючі знання про патогенез, удосконалити діагностику та лікування АА за допомогою показників білкового обміну – загального білка, альбумінів, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулінів, СРП, фібриногену, сечовини, загальної протеолітичної активності, інгібіторів α_1 -ІІ, α_2 -М та здійснити корекцію порушеного метаболізму за допомогою ретаболілу.

Таким чином, наведене вище дає можливість стверджувати, що препарат ретаболіл має коригуючу дію на порушені показники білкового обміну за умов розвитку АА, проте потребує проведення подальших експериментальних і клінічних досліджень з метою підтвердження виявленого нами ефекту і

можливого використання в клініці внутрішніх хвороб для пацієнтів з алергічним альвеолітом.

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено і дано нове вирішення наукового завдання, що знайшло своє відображення у встановленні патогенетичних особливостей порушення білкового обміну в морських свинок в динаміці розвитку алергічного альвеоліту. Запропоновано нові підходи щодо корекції метаболічних порушень, які зумовлені експериментальним алергічним альвеолітом, за допомогою ретаболілу.

1. Експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується порушенням білковоутворюючої функції печінки та розвитком диспротеїнемії. На це вказує достовірне зниження вмісту загального білка в крові на 11,8 % ($P < 0,05$), 15,1 % ($P < 0,05$), 20,2 % ($P < 0,05$) і 29,1 % ($P < 0,05$) відповідно на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби, зменшення концентрації альбумінів та зростання рівня α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобулінів.

2. За умови формування алергічного альвеоліту порушується протеїназо-інгібіторна система, що проявляється активацією процесів протеолізу – достовірним зростанням лізису дрібно- і великодисперсних білків та основної речовини сполучної тканини (колагену) на тлі зниження антипротеазного потенціалу крові за рахунок α_1 -інгібітора протеаз на 18,2 % ($P < 0,05$) і 33,3 % ($P < 0,05$) і α_2 -макроглобуліну на 28,8 % ($P < 0,05$) і 36,8 % ($P < 0,05$), особливо на 54-у і 64-у доби експерименту.

3. Розвиток експериментального алергічного альвеоліту характеризується підвищенням концентрації фібриногену, С-реактивного протеїну, показників тімолової і цинк-сульфатної проб та зниженням вмісту креатиніну і сечовини в крові, що свідчить про порушення окремих компонентів білкового обміну.

4. У морських свинок з алергічним альвеолітом спостерігалась виражена стимуляція прооксидантної системи, яка проявляється зростанням вмісту дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в печінці на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби, а також виснаженням ферментативної ланки антиоксидантного захисту, особливо в пізній період розвитку алергічного альвеоліту (54-у і 64-у доби):

знижується активність супероксиддисмутази на 31,5 % ($P<0,05$) і 41,4 % ($P<0,05$) та каталази відповідно на 24,8 % ($P<0,05$) і 29,7 % ($P<0,05$).

5. Алергічний альвеоліт спричиняє поступове достовірне підвищення в крові активності аланінамінотрансферази на 21,4 % ($P<0,05$), 95,8 % ($P<0,05$), 92,7 % ($P<0,05$), 148,0 % ($P<0,05$) і аспартатамінотрансферази на 12,4 % ($P<0,05$), 122,2 % ($P<0,05$), 121,3 % ($P<0,05$), 173,9 % ($P<0,05$) відповідно на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби експерименту.

6. Застосування ретаболілу призвело до зростання концентрації загального білка на 33,5 % ($P<0,05$), альбумінів на 37,7 % ($P<0,05$), сечовини, креатиніну, активності ферментів антиоксидантного захисту, інгібіторів протеаз та зниження загальної протеолітичної активності, трансаміназ, вмісту глобулінів, С-реактивного протеїну, фібриногену і продуктів ліпопероксидації, що свідчить про його коригуючу дію на порушений метаболізм за умов розвитку алергічного альвеоліту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеева О.Е. Проблемы диагностики экзогенного аллергического альвеолита / О.Е.Авдеева // Пульмонология. – 1996. - №3. – С.4.
2. Анисимова Л.В. Стан місцевого неспецифічного протеїназо-інгібіторного потенціалу при патології слизової оболонки шлунку / Л.В. Анисимова, А.В. Кубишкін, І.О. Бабіч // Лікарська справа Врачебное дело. – 2007. – №4. – С 62-65.
3. Артишевский А.А. Гистология с техникой гистологических исследований / А.А. Артишевский, А.С. Леонтьук // Минск: Вышэйшая школа, 1999. – 236 с
4. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський // – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.
5. Бабак О.Я. Протеїназо-інгібіторна система та її вплив на окремі фактори неспецифічного і специфічного імунного захисту організму / О.Я. Бабак, І.В. Талалай // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т.3, № 4. – С 214-218
6. Баранова А.А. Детская алергологія: руководство для врачей / А. А. Баранова, И. И. Балаболкин // – М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. – 687 с.
7. Беленічев І.Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1-2. – С.43-46.
8. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей / Дж. Бартлетт // : пер. с англ. – М. – СПб. : ЗАО "Издательство Бином": Невский диалект. – 2000. – 192 с.
9. Бышевський А.Ш. Влияние комбинации витаминов-антиоксидантов на гемостаз при экспериментальной гипероксидации / А.Ш. Бышевський, С.Л. Галян, И.В. Ральченко // Экспериментальная и клиническая фармакология: – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 34-36.

10. 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.

11. 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.

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

13. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим // – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.

14. Виноградов В.М. Фармакология с рецептурой / В.М. Виноградов, Е.Б. Каткова, Е.А. Мухин // 5-е изд, испр. – СПб: Спецлит, 2009. – 864 с.

15. 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.

16. Вплив абсолютної інсулінової недостатності на біоенергетичні процеси та перекисне окиснення ліпідів в мітохондріях печінки щурів / Н.І. Горбенко, Ю.В. Никитченко, В.В. Полторак, О.В. Іванова // Проблемы, достижения и перспективы развития медикобиологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 212.

17. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К.: Здоровье, 1989. – С. 170-171.

18. 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.

19. Горячковский А.М. Справочное пособие по клинической биохимии / А.М.Горячковский // – Одеса. – ОКФА, 1994. – С. 207-379
20. Гогин Е. Е. Аллергические заболевания легких / Е. Е. Гогин, Е. С. Тихомиров, В. Г. Алексеев // Клиническая медицина. – 1982 – № 11. – С. 21-26.
21. Гончаров Ю.Н. Случай аллергического альвеолита с гиперэозинофильной лейкомоидной реакцией после введения фоликулина / Ю.Н. Гончаров, В.Е. Николаев // Клиническая медицина. – 1988. – № 5. – С. 124.
22. 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.
23. Гриневич Ю.Я. Перекисне окиснення ліпідів і активність антиоксидантних ферментів у щурів після тиреоїдектомії / Ю.Я. Гриневич, Г.Д. Бендюг, Ю.М. Білокінь // Фізіол. журнал. – 2004. – Т. 50, № 6. – С. 83-87.
24. Гольберг Н.Д. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Н.Д. Гольберг, М.И. Барка // Київ: Здоров'я, 1981. – С. 176.
25. 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.
26. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник / – М. : ООО «Мед. информ. агентство», 2003. – 604 с.
27. Дослідження антиоксидантних властивостей метаболічних засобів / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Н.М. Юрженко, Л.П. Купраш // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 168-170.
28. Дорошко В.А. Особливості впливу статевих гормонів на постішемичну дизрегуляцію прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в структурах мозку щурів різного віку / В.А. Дорошко, С.С. Ткачук // Проблемы,

достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 213.

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

30. 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.

31. 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.

32. Ерохин В.В. Морфофункциональные состояние легких при экзогенном аллергическом альвеолите / В.В. Ерохин, О.А. Уваров, Л.Е. Гедьмин // Архив патологии. – 1986. – Т. 48, № 7. – С. 64-69.

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

34. 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.

35. 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.

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

37. Западнюк И.П. Лабораторные животные / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк // – Киев: Вища школа, 1983. – 383 с
38. Заморський І.І. Вплив гіпоксії на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в структурах фотоперіодичної системи мозку / І.І. Заморський, В.П. Пішак, Р.Е. Булик // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 45-47.
39. Загальна алергологія. Монографія. Вид. друге, доп. та перероб. / за ред. Регеди М. С. – Львів: Сполом, 2007. – 117 с.
40. Ильина И.Н. Иммунопатогенез экзогенного аллергического альвеолита // Медицинский реферативный журнал / И.Н. Ильина // – 1986. – С. 30-38.
41. Иммунология и алергология / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова // – М.: Практическая медицина, 2006. – 288 с
42. Ильина Я.Я. Иммунопатология и алергология. Стандарты диагностики и лечения / Я.Я. Ильина, И.С. Гуцин, Р.М. Хаитов // Новости медицины и фармации. – К., 2005 – № 4. – С. 18-20.
43. Копылев И.Д. Аллергические заболевания легких / И.Д.Копылев // Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 2000. – С.473-491.
44. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников // – Москва: МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с
45. Каліман П.А. Вплив пентоксифіліну на систему протеїназа-інгібітор протеїназ у щурів при введенні хлориду кобальту / П.А. Каліман, А.А. Самохін, Л.М. Самохіна // Мед. хімія. – 2000. – Т.2, № 2. – С. 38-41.
46. Каганов С.Ю. Экзогенный аллергический альвеолит у детей / С.Ю. Каганов, В.Н. Несторенко // Вопр. охраны материнства и детства. – 1985. – Т. 30, № 12. – С. 35-41.

47. Казмірчук В.Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук // – Вінниця : Нова книга, 2006. – 526 с.
48. 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.
49. Керстьенс Х. Хроническая обструктивная болезнь легких / Х. Керстьенс, Д. Поспма, Н. Тенхакен // Новости медицины и фармации в мире. – 2008. – № 1(232). – 10 с.
50. Козачок М.М. Клінічна імунологія / М. М. Козачок, Л. О. Висотюк, М. М. Селюк // Посібник. – Київ, 2005. – 436 с.
51. 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.
52. 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.
53. Квасницька О.Б. Зміни показників протеолітичної та фібринолітичної активності крові при хронічному гепатиті й цирозі печінки / О.Б. Квасницька, М.Ю. Коломоєць // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т.5, № 1. – С. 69-73.
54. Ковалишин О.А. Порухення функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном / О.А. Ковалишин, В.Й. Кресюн, М.С. Регеда // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5 (109). – С. 10-12.
55. Ковалишин О.А. Сучасні погляди на етіопатогенетичні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту / О.А. Ковалишин // Практична медицина. – 2007. – ТХІІІ, № 2. – С. 142-145.

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

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

58. 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.

59. 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.

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

61. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников // Минск «Беларусь», 1982. – 366 с

62. Коркушко О.В. Факторы риска и подходы к профилактике ускоренного старения / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило // Проблемы старения и долголетия. – 2008. – Т.17, № 4. – С. 378-398.

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

64. Криницька І.Я. Зміни показників протеїназо-інгібіторної системи у щурів за умови гострого алкогольного отруєння на тлі хронічної інтоксикації солями кадмію та свинцю / І.Я. Криницька // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2006. – № 1. – С 71-74

65. Кліщ І.М. Вплив карнітину хлориду на показники білкового обміну в щурів за умов гострого алкогольного отруєння на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю / І.М. Кліщ, І.Я. Криницька, І.Р. Бекус // Медична хімія. – 2006. – Т.8. – № 3. – С 122-125

66. 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.

67. 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 // Матеріали 1-ї науково-практичної конференції “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм”. – Тернопіль, 2008. – С.128-129.

68. Колішецька М.А. Комплементарна активність сироватки крові в морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та її корекція корвітином / М.А. Колішецька // Тези доповідей XII конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. – Івано-Франківськ, 2008. – С.182.

69. Кресюн В.Й. Особливості зрушень стану протеїназо-інгібіторної системи за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту і шляхи його корекції / В.Й. Кресюн, Н.Г. Семенців, М.С. Регеда // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 3 (113). – С 35-37

70. Кресюн В.Й. Зміни окремих показників білкового обміну при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція / В.Й. Кресюн, Н.Г. Семенців, М.С. Регеда // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 6 (110). – С 21-25

71. 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.

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

73. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова // – М.: Медицина. – 1987. – С 179-181

74. 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.

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

76. 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.

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

78. 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.

79. 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.

80. 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.

81. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч I / М.Д. Машковский // 12-е изд., перер. – М.: Медицина, 1993. – 736 с

82. 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.

83. 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.

84. 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.

85. 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

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

87. 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.

88. 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.

89. 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.

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

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

92. 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.

93. 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.

94. 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.

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

96. 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.

97. 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.

98. 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.

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

100. 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.

101. 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.

102. Патологічна фізіологія: підручник / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць // – К. : Медицина, 2008. – С 704

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

104. Платков Е.М. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия разных форм бронхиальной астмы / Е.М. Платков // – Минск «Беларусь», 1989. – С 175

105. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий, Н.В. Адрианова, А.В. Артомасова // – 6-е издание (перераб). – К.: М : Триада, 2006. – 490 с.
106. Полянская Л.И. Влияние однократной дозы ретаболила на морфологию внутренних органов / Л.И. Полянская, В.А. Романов, Д.С. Игнатъев // VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М.: 2001. – С 481
107. Пороховська Н.В. Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту при імунотоксичному ураженні серця / Н.В. Пороховська, М.М. Бідюк, Н.Ф. Казановська // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2002. – № 4. – С. 77-81.
108. Пороховська Н.В. Стан клітинних мембран при гострій сироватковій хворобі / Н.В. Пороховська // Практична медицина. – 2007. – Т XIII, № 2. – С. 88-92.
109. Пороховська Н.В. Мембранно-протекторна та антиоксидантна властивість корвітину при експериментальному імунотоксичному процесі / Н. В. Пороховська, Г.П.Никитюк // Вісник наукових досліджень. – 2007. – №3. – С. 71-73.
110. Пороховська Н.В. Вплив тіотріазоліну на стан пероксидного та антиоксидантний захист при гострій гіперімунотоксичності / Н.В. Пороховська // Матеріали 75-ої міжвузівської наукової конференції молодих вчених і студентів. – Івано-Франківськ, 2006. – С. 34-35.
111. Путов Н.В. Справочник по пульмонологии / Н.В. Путов, Г.Б. Федосеев, А.Г. Хоменко // – Ленинград : Медицина, 1987. – С. 200-212.
112. Пухлик Б.М. Патогенез аллергических заболеваний / Б. М. Пухлик // Медицина сегодня в Украине. – 2005. – № 15(175). – С. 20-21.
113. Пухлик Б.М. Алергічні захворювання: навчальний посібник / Б.М. Пухлик // – Вінниця : Нова книга, 2004. – 240 с.
114. Райкис Б.Н. Настоящее и будущее лечебных аллергенов / Б. Н. Райкис, А. Х. Казиев // – М.: – Триада – Х., 2001. – 246 с.

115. Регеда М.С. Екзогенний алергічний альвеоліт : монографія / М.С. Регеда, Р. Ю. Грицко // – вид.2-е, доп. та перероб. – Львів : Сполом, 2007. – 200 с.

116. 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.

117. 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.

118. 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.

119. 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.

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

121. 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.

122. 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.

123. 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.

124. Регеда М.С. Активність трансаміназ в крові тварин за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх змін / М.С. Регеда, Н.Г. Семенців // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Т.9. Вип. 4 (28). – Частина 3. – С.216-217

125. Регеда М.С. Зміни функціонального стану антиоксидантної та прооксидантної систем в печінковій тканині тварин за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / М.С. Регеда, Н.Г. Семенців // Український медичний альманах. – 2009. – Т 12, № 2. – С 202-203

126. Регеда М.С. Вміст сероглікоїдів і сечової кислоти у крові за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх змін / М.С. Регеда, Н.Г. Семенців // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – №2 (9). – С 140

127. Регеда М.С. Показники тімолової та цинк-сульфатної проби в крові тварин за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція / М.С. Регеда, Н.Г. Семенців // Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я: III Міжнародна науково-практична конференція, 26-27 березня 2009 р.: Матеріали конф. – Луганськ, 2009. – С 73-

128. Регеда М.С. Алергічні захворювання легенів / М.С. Регеда // Монографія. – Львів, 2009. – 344 с

129. 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.

130. 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 // Тези III Міжнародної науково-практичної конференції “Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров’я”. – Луганськ, 2009. – С.73.

131. Регеда М.С. Циркуючі 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.

132. 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.

133. 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 // Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції “Сучасні наукові дослідження-2008”. – ТП. – С.96-98.

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

135. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Часть 3. Клиническая биохимия / Под ред. проф. М.А. Базарновой и проф. В.Т. Морозовой // Киев, издательство «Вища школа», 1986. – С 22-37

136. Самохіна Л.М. Система протеїназа-інгібітор протеїназ у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом антигіпертензивної терапії / Л.М. Самохіна, Є.М. Гольдрин, С.М. Коваль // Мед. хімія. – 2000. № 3. – С 11-15

137. 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.

138. 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.

139. 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.

140. 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.

141. Садляк О.В. NO-залежні механізми взаємодіє лімфоцитів і ендотеліоцитів білих щурів при їх інкубації *in vitro* за умов хронічної гіперімунокомплексемії 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.

142. Семенців Н.Г. Результати досліджень окремих показників білкового обміну в крові тварин за умов розвитку експериментального

алергічного альвеоліту / Н.Г. Семенців // Сучасні наукові досягнення: Всеукраїнська науково-практична конференція, 29-30 листопада 2008 року: Матеріали конференції. – Миколаїв, 2008. – С 108-109

143. Семенців Н.Г. Вміст фібриногену в крові хворих морських свинок на експериментальний алергічний альвеоліт / Н.Г. Семенців // XII Конгрес Світової Федерації українських лікарських товариств, 25-28 вересня 2008 року: Тези доповідей. – Івано-Франківськ, 2008. – С 284

144. Семенців Н.Г. Стан деяких показників білкового обміну в динаміці експериментального алергічного альвеоліту / Н.Г. Семенців // Медична гідрологія та реабілітація. – 2008. – Т.6, № 3. – С 106-108

145. 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.

146. 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.

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

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

149. 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.

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

151. Федів О.І. Зміни протеїназо-інгібіторної системи крові у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки в динаміці лікування / О.І. Федів // Буковинський медичний вісник. – 2000. – Т. 4, № 4. – С 110-115
152. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни / Т.Р. Харрисон. – М. : Медицина. – 1995. – Кн. 1 – С. 500-537.
153. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни / Т.Р. Харрисон. – М. : Медицина. – 1995. – К. № 6. – 408 с.
154. Хиккель Х.Г. Значение компьютерной томографии при диагностике экзогенного аллергического альвеолита / Х.Г. Хиккель // Проб. туберкулеза – 1988. – № 2. – С. 21-23.
155. Хоменко А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А.Г. Хоменко, М.М. Авербах, И.Н. Ильина // Сов. медицина. – 1982. – № 12. – С. 51-54.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.

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

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

163. 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.

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

165. Шуба Н.М. Стронцію ранелат: нові можливості в лікуванні остеопорозу / Н.М. Шуба, О.П. Борткевич, Т.Д. Воронова // Український ревматологічний журнал. – 2007. – № 4 (30). – С 49-53

166. 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.

167. Щепанський Ф.Й. Вплив антиоксиданта альфа-токоферол 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.

168. 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.

169. 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.

170. 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.

171. 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.

172. 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.

173. 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.

174. 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.

175. 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.

176. 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

177. 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.

178. Bauer X. Die exogen-allergische Alveolites als schwer erkennbare Krankheit / X. Bauer, C. Vogelmeier // *Med. klin.* – 1988. – Vol.83, №21. – S. 710-715.
179. Bauer H. Die allergische Alveolites / Bauer H. // *Fortschr. Mediz.* – 1984. – Bd 100. – S. 105-108.
180. Bourke S.J. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts / S.J. Bourke, J.C.Dalphin, G.Boyd // *Eur. Respir. J.* – 2001. - №18. – 81S-92S.
181. Bates R.C. Tumor necrosis factor- α stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids / R.C. Bates, A.M.Mercuroi // *Mol. Biol. Cell.* – 2003. – Vol.14. – P.1790-1800.
182. Becker W. Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation / W. Becker, W. Rapp, H. Schenk // *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* – 1968. – №6. – P 113-122
183. Belin L. Sawmill alveolitis in Sweden. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.* // *Immuno.* – 1987. – Vol. 82, № 3/4. – P. 440-443.
184. 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.
185. Bergman K. Exogenallergische Alveolitis / K. Bergman, H. Kramer, B. Weisner // *Z. Erkr. Atm.* – 1981. – Bd. 157. – P. 534.
186. 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.
187. Bhowmick N.A. Transforming growth factor- β 1 mediates epithelial to mesenchymal transdifferentiation through a RhoA-dependent mechanism / N.A. Bhowmick, M. Ghiassi, A. Bakin // *Mol. Biol. Cell.* – 2001. – Vol. 12. – P. 27-36.
188. Bonniaud P. Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF- β 3-mediated pulmonary fibrosis / P. Bonniaud, M. Kolb, T. Gait // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 2099-2108.

189. Bucki R. Flavonoid inhibition of platelet procoagulatory activity and phosphoinositide synthesis / R. Bucki, J.Pastore, F.Girand // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol.1, №8. – P.1820-1828.
190. Burrel R. Exogen Alveolitis / R. Burrel, R.Rylander // *Europ. J. resp. Dis.* – 1981. – Vol.62. – P. 332-343.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. Cegla U. Fibrosierende Alveolitis und Zungenfibrose / U. Cegla // *Klinik und Rontgen. Atemwegs-Lungenkr.* – 1988. – Pod. 14, № 4. – S. 168-172.
195. Chilosi M. Aberrant Wnt/ β -catenin pathway activation idiopathic pulmonary fibrosis / M. Chilosi, V. Poletti, A. Zamo // *Am J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 1495-1502.
196. Chryssanthopoulos F. Fibrosierende Alveolitis / F.Chryssanthopoulos // *J. Asthma.* – 1983. – Vol. 20. – P. 28-296.
197. 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.
198. 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.
199. 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.

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

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

202. 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.

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

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

205. 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.

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

207. Eckert H. Morphologische Untersuchungen bei fibrosierenden. Der Gehalt an Alveolar makrophagen und Lymphozyten in Lungenparenchym. In Korrelation zur Krankheitsdauer / H. Eckert, J. Dvonakovskaja // *I. Erkr. Atm.* – 1988. – Vol. 170, № 2. – S. 167-171.

208. 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.

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

210. 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.
211. Fink N. Allergic alveolitis exogenous / N. Fink, V.L. Moore // *Basic and Clinical Aspects of Granulomatous Diseases.* – New York, 1980. – P. 173-178
212. Forschbach C. Allergischen alveolitis / C. Forschbach // *Internist.* – 1974. – Vol. 15. – P. 377-385.
213. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide anion / R. Fried // *Biochemie.* - 1975. -Vol.57, №5. - P. 657-660.
214. 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.
215. Gaggar A. Biologic markers of mortality in acute lung injury. / A. Gaggar, M.A. Olman // *Clin Chim Acta.* – 2006. – Vol. 372 – P. 24-32.
216. Goldstein A. Fibrosierende Alveolitis / A. Goldstein // *J. Allerg.* – 1978. – Vol. 61. – P. 223-229.
217. Graefe E.U. Pharmacokinetics 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.

221. Haskova V. Novy zpusob stanoveni circujucich imunokomplexy w lidskych serech / V. Haskova, J. Kaslik, M. Matejckava // Cas. Lek. Ces. – 1977. – T. 116, № 14. – S. 436-437
222. Hertod M.G. Antioxidant flavonols and coronary hart disease risk / M.G.Hertod, E.J.Feskens, D.Kromhout // Lancet. – 1997. – Vol.349. – P.699.
223. Hollman P.C. Health effects and bioavailability of dietary flavonols / P.Hollman, M.Katan // Free Rad.Res. – 1999. –Vol. 31. – P. S75-S80.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. Huslam P. Mastcells atypical lymphocutes, and neutrophils in bronchoalveoiar 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.

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

232. 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.

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

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

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

236. 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.

237. Kanzow G. Fibrosierende Lungehenerkranlcungen-Proguose und Therapie. / G. Kanzow, H. Magnussen // Med. klin. – 1987. – Vol.82, №24. – S. 877-881.

238. Kaysen G.A. Albumin synthesis, catabolism and distribution in dialysis patients / G.A. Kaysen, J. Yeun, T. Depner // Miner Electrolyte Melab. – 1997. – Vol. 23, №3 – 6. – P. 218-224

239. Kunkel H.G. Zync-sultate probe / H.G. Kunkel // Proc. Soc. Experimental Biologia. – 1974. – Vol.66. – p 217

240. 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.

241. 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.

242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. Kissler W. Morphologie der fibrosierenden Alveolitis. - Zungenfibrose. - Atemwegs-zungenkr. – 1988. – Vol. 14. – S. 165-167.
247. Kolmodin-Hedman B. Exogen Allergischen Alveolitis / B. Kolmodin-Hedman, N. Sternberg // *Amer. J. Ind Med.* – 1986. – Vol. 10, N 5. – P. 310.
248. 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.
249. 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.
250. Kubo H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. / H. Kubo, K. Nakayama, M. Yanai // *Chest.* – 2005. – Vol. 128 – P. 1475-1482.