

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

На правах рукопису

Добрянський Степан Богданович

УДК: 616.24-002-008.6-056.3-057-092(612.017.1+612.015.11)

Патогенетичні механізми порушень прооксидантної і антиоксидантної систем в імунокомпетентних органах за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Регеда Михайло Степанович

доктор медичних наук, професор,

Заслужений працівник освіти України

Львів-2012

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5
Вступ	7
Розділ 1. Екзогенний алергічний альвеоліт (огляд літератури).....	12
1.1. Сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту.....	12
1.2. Клінічні ознаки і діагностика екзогенного алергічного альвеоліту	24
1.3. Лікування екзогенного алергічного альвеоліту	27
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	31
2.1. Розподіл тварин на групи та модель експериментального алергічного альвеоліту.....	31
2.2. Методи досліджень.....	33
2.2.1 Отримання гомогенатів з імунних органів у тварин	33
2.2.2. Дослідження дієнових кон'югатів.....	33
2.2.3. Дослідження малонового діальдегіду.....	34
2.2.4. Дослідження активності супероксиддисмутази.....	35
2.2.2. Дослідження активності каталази.....	35
2.2.3. Дослідження активності церулоплазміну.....	35
2.2.7. Дослідження активності пероксидази	36
2.2.8. Статистичне опрацювання одержаних результатів.....	36
Розділ 3. Зміни функціонального стану прооксидантної і анти- оксидантної систем в кістковому мозку морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазоліном.....	37
3.1. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у кістковому мозку на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту.....	37
3.2. Вплив тіотриазоліну на активність ферментів анти- оксидантного захисту та рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у кістковому мозку за	

умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	44
Розділ 4. Порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в тимусі морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазоліном	49
4.1. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у тимусі на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту.....	49
4.2. Вплив тіотриазоліну на активність ферментів антиоксидантного захисту та рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у тимусі за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	55
Розділ 5. Зміни функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в селезінці морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазоліном.....	60
5.1. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у селезінці на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту.....	60
5.2. Вплив тіотриазоліну на активність ферментів антиоксидантного захисту та рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у селезінці за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	65
Розділ 6. Порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазоліном	71
6.1. Активність ферментів антиоксидантної системи та	

вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у мезентеріальних лімфатичних вузлах на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту.....	71
6.2. Вплив тіотриазоліну на активність ферментів антиоксидантного захисту та рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у мезентеріальних лімфатичних вузлах за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	78
Розділ 7. Зміни функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в крові морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазоліном.....	84
7.1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в крові на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку алергічного альвеоліту.....	84
7.2. Дія тіотриазоліну на активність ферментів антиоксидантного захисту і рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові за умов формування алергічного альвеоліту	90
Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	95
Висновки.....	111
Список використаних джерел.....	114
Додатки.....	150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

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

ФХ – фактор Хагемана

ХГІК – хронічна гіперімунокомплексемія

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП – церулоплазмін

ВСТУП

Актуальність теми. Алергічні захворювання складають велику питому вагу в клініці внутрішніх хвороб і залишаються однією із найважливіших медико-соціальних проблем, серед яких особливе місце посідає екзогенний алергічний альвеоліт [40, 130, 250].

Зараз уже відомі причини формування алергічного альвеоліту, проте патогенез його розвитку до кінця нез'ясований. Повністю невивченим на сьогодні залишається питання, що стосується ролі та особливостей порушення функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем в імунокомпетентних органах у патогенетичних механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту, особливо в динаміці його формування.

З метою корекції порушень перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи при експериментальному алергічному альвеоліті перспективним є застосування антиоксидантів. Особливе зацікавлення науковців та клініцистів викликає препарат тіотриазолін, який має мембрано-стабілізуючі властивості, нормалізує окислювально-відновлювальну систему організму (відновлення активності ферментів антирадикального захисту, активація антирадикальної та антиперекисної ланок), показники клітинної та гуморальної ланок імунітету [8, 146].

У доступній нам літературі відсутні дослідження, які присвячені вивченню функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах в динаміці розвитку алергічного альвеоліту (АА) та впливу на його порушення антиоксиданту тіотриазоліну. 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 р.)

Мета дослідження: З’ясувати особливості змін функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в імунокомпетентних органах в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та встановити вплив на них тіотриазоліну.

Завдання дослідження:

1. Вивчити вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в кістковому мозку в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту.
2. Дослідити зміни показників пероксидації ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в тимусі на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби цієї експериментальної моделі хвороби.
3. З’ясувати рівень ферментативної активності антиоксидантної системи та показників перекисного окиснення ліпідів у селезінці в динаміці цієї імунокомплексної патології.
4. Визначити особливості змін пероксидації ліпідів і антирадикального захисту в мезентеріальних лімфатичних вузлах та крові в різні періоди формування алергічного альвеоліту.
5. Встановити можливість корекції виявлених порушень перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи в імунокомпетентних органах препаратом тіотриазоліном при експериментальному алергічному альвеоліті.

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

Предмет дослідження: показники процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантної системи в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах інтактних тварин і морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом до та після корекції антиоксидантом тіотриазоліном.

Методи дослідження:

- біохімічні: дослідження показників перекисного окиснення ліпідів за вмістом дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та активності антиоксидантної системи за вмістом в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові – супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазмину;
- математичні: опрацювання цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на сучасному методичному рівні з'ясовано зміни функціонального стану прооксидантних і антиоксидантних систем в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту та доведена їх участь в механізмах його розвитку.

Уперше встановлено поступове інтенсивне нагромадження продуктів пероксидації ліпідів, починаючи з раннього періоду (34-а, 44-а доби), яке було найвираженішим насамперед у тимусі, у меншій мірі в кістковому мозку, селезінці та крові, що набуло найвищих величин на 64-у добу формування алергічного альвеоліту. Уперше виявлено компенсаторне зростання активності супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазмину на 34-у добу експерименту, яке було найбільш вираженим у кістковому мозку, дещо меншим, але підвищеним в тимусі і селезінці.

Пізніше на 44-у добу і далі в пізній період (54-а і 64-а доби) цієї імунокомплексної патології спостерігається пригнічення їх активності.

Вперше доведений виражений коригуючий вплив тіотриазоліну, який проявлявся зниженням рівня дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та підвищенням активності супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазміну в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові на порушений функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи, що виник за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень розкривають раніше невідомі механізми патофізіологічних змін у кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові за умов експериментального алергічного альвеоліту в різні періоди його формування та доповнюють існуючі відомості про патогенез цієї імунокомплексної патології. Виражена антиоксидантна дія тіотриазоліну вказує на перспективність і доцільність його подальшого вивчення в клініці з метою корекції цих порушень за умов розвитку алергічного альвеоліту та розробки методичних рекомендацій.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Державного вищого навчального закладу "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту, на кафедрах загальної та клінічної фармакології Одеського національного 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 особисто проведені експериментальні дослідження, здійснено самостійно пошук, огляд літератури за темою роботи, статистичне опрацювання одержаних результатів, написання та оформлення дисертації і автореферату. Висновки сформульовані разом з науковим керівником. Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача.

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

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи оприлюднені та обговорені на 3-ій науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2010), V пленумі наукового товариства патофізіологів України (Луганськ, 2010), підсумковій науково-практичній конференції (Тернопіль, 2010), науковій конференції «X-і читання ім.В.В.Підвисоцького» (Одеса, 2011).

Публікації. Результати дисертації викладено у 9 друкованих працях, з них 5 – у наукових фахових виданнях (рекомендованих ВАК України) та 4 тези доповідей на вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференціях.

РОЗДІЛ 1

ЕКЗОГЕННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ АЛЬВЕОЛІТ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Проблема патогенезу, діагностики та лікування алергічних захворювань взагалі і екзогенного алергічного альвеоліту зокрема, на теперішній час є однією з найбільш важливих в сучасній алергології та пульмонології, має загальномедичне і соціально-економічне значення [127, 130].

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) за останні два десятиліття суттєво зріс і складає 42 на 10000 населення земної кулі. Це обумовлено широким використанням медикаментів і харчових добавок в побуті, дією шкідливих виробничих факторів, гіподинамією, стресом, палінням, впливом забрудненого повітря та кліматичних факторів, генетичною і алергічною схильністю [16, 26, 45, 49, 54, 85, 191, 193]. Тому з кожним наступним роком збільшується кількість випадків алергічного альвеоліту (АА) і на сьогодні описано уже понад тридцять видів цього захворювання [46, 47, 86, 88, 89, 90, 150, 176].

Головними причинами розвитку ЕАА є медикаменти, порох тваринного та рослинного походження, харчові та білкові антигени, термофільні актиноміцети, пліснява тощо [27, 62, 99, 125, 174, 175, 200, 201, 207, 213, 222].

1.1. Сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту

Виділяють три стадії розвитку алергічних реакцій: імунологічну, біохімічну (патохімічну) і патофізіологічну, або стадію функціональних і структурних порушень [66, 125, 130, 177, 186]. Відомо, що пусковим

механізмом розвитку АА є гіперчутливість третього типу алергічних реакцій [66, 130].

Перша (імунологічна) стадія імунокомплексного механізму пошкодження тканин полягає у тому, що у відповідь на потрапляння антигену в організмі утворюються антитіла (IgG, IgM). Взаємодія їх відбувається в крові і міжклітинній рідині. Ці антитіла (IgG і M) мають здатність при контакті з антигеном утворювати преципітати, які називають імунними комплексами. Високий рівень преципітуючих IgG та IgM здебільшого виявляється на 5-7 добу після появи антигену в організмі, а хвороби, в патогенезі яких вони відіграють значну роль, називаються імунокомплексними [67, 68, 72, 73, 74, 163, 178, 187, 220, 221, 240].

Виділяють в залежності від співвідношення антигену і антитіл такі види імунних комплексів:

а) великі комплекси – утворюються в надлишку антитіл. Вони швидко видаляються з кровотоку макрофагами, тому не мають патогенної дії [116, 119, 121, 122, 123, 125, 188, 189].

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

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

г) 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;

Здебільшого ІК фагоцитуються та метаболізуються без шкідливих для організму наслідків. Вони можуть відкладатися в стінках альвеол і дрібних бронхіолах та зумовлювати запалення, яке проявляється у вигляді бронхіоліту та альвеоліту [66, 98, 123, 130, 150, 279, 280, 288].

Відомо з літератури, що імунні комплекси (ІК) – це високомолекулярні білкові конгломерати, які утворюються при специфічній взаємодії АГ з АТ і здатні активувати систему комплементу класичним шляхом. 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 антигену збудника в організм, активізуючи макрофаги і місцевий запальний процес [1, 66, 72, 73, 130, 149, 202, 203].

Якщо домінують АГ у складі ІК (недостатній синтез АТ; ІК малих розмірів), то утворюються розчинні сполуки, здатні тривало циркулювати у крові аж до відкладання в судинах нирок, шкіри тощо. У результаті цього звільнення протеолітичних ферментів, анафілатоксинів, лейкотрієнів, полікатіонних білків, активація кінінової системи може зумовити пошкодження власних тканин (імунокомплексне запалення). Цей механізм є характерним для розвитку сироваткової хвороби, гломерулонефритів, артеріїтів, альвеолітів [16, 52, 151, 159, 172, 179, 180, 190, 192].

Зрушення фізіологічної елімінації ІК може бути наслідком не тільки співвідношення АГ-АТ, але і значної кількості АГ. Контакт організму з надлишком АГ відбувається в багатьох випадках [309, 312, 314]:

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

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

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

До такого ж наслідку можуть призводити й інші фактори:

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

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

3) захворювання печінки, внаслідок чого зменшується катаболізм ІК.

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

1) тривалості циркуляції імунних комплексів в організмі;

2) структурних і функціональних властивостей комплексів антиген + антитіло, зокрема розмірами комплексів і їх структурою;

3) місця утворення комплексів [1, 60, 66, 72, 130, 219, 223].

Сприятливими факторами для розвитку імунокомплексних пошкоджень є:

а) зрушення комплементарної системи;

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

в) функціональні дефекти системи мононуклеарних фагоцитів.

За фізіологічних умов елімінація імунних комплексів здійснюється за участю комплементу і макрофагів. В капілярах тканин організму, де активують систему комплементу, затримуються комплекси, що не видаляються з кровотоку, викликають притік лейкоцитів, активізацію і позаклітинне вивільнення ферментів. У результаті цього порушується мікроциркуляція і розвивається вторинне ураження тканин, в яких є фіксований імунний комплекс, аж до формування некрозу [66, 74, 215, 216, 310, 311, 313, 318, 325].

За умови утворення імунних комплексів відбувається в крові або лімфі, а згодом в різних тканинах і органах, розвивається системна (генералізована) форма алергії (наприклад – сироваткова хвороба) [150, 208, 210].

Мембранозний гломерулонефрит, васкуліти, періартеріїти, альвеоліти, феномен Артюса є місцевими (локальними) формами алергії. Вони здебільшого виникають за умов формування імунних комплексів поза судинами і фіксування їх в певних тканинах [130, 212, 214, 216].

З виділення в кров медіаторів алергії починається патохімічна стадія алергії. 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 [52, 81, 123, 125, 126, 231, 233, 319, 321].

Внаслідок стимуляції гранулоцитів і мононуклеарних клітин виділяється ряд БАР (простагландинів, лейкотрієнів, хемоатрактантів, вазоактивних агентів, прокоагулянтів і ін.), лізосомальних ферментів, основних катіонних білків, вільних радикалів і пероксидів, що потенціуює і розширює масштаб і ступінь пошкодження клітин і неклітинних структур. В алергічних реакціях III типу суттєву роль відіграють серотонін, гістамін, які містяться в базофілах, тромбоцитах крові, що активізуються за допомогою C3a- і C5a-компонентів комплементу [29, 43, 50, 74, 197, 199, 322, 326].

Відкладанню імунних комплексів сприяє підвищена проникність судинної стінки, яка виникає у разі включення реакінового (I типу) алергічного механізму. З базофілів виділяються БАР. З них найважливішу роль відіграють речовини, які виділяються з тромбоцитів під дією тромбоцитаактивуючого фактора. Власне, вони зумовлюють підвищення судинної проникності і сприяють включенню імунокомплексного механізму пошкодження тканин (III тип алергічної реакції). В основному до цих двох механізмів приєднується (IV тип) реакція сповільненого типу, яка

супроводжується утворенням гранульом. Її приєднання викликане особливостями алергену. В окремих випадках алергени можуть фіксуватись на клітинах легеневої тканини і змінювати їх антигенні властивості. Це може викликати включення цитотоксичного механізму (II тип алергічних реакцій) пошкодження тканин [52, 53, 60, 78, 84, 194, 198, 320, 323, 327].

Можлива активізація комплементу за альтернативним або навіть за класичним шляхом алергенами з деяких грибів, екстрактами з порошу запліснявілого сіна, тютюну та інших джерел [175, 195, 196].

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 [86, 87, 116, 215, 224, 226].

Клітинно-опосередковані реакції відіграють важливу роль 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. Не вивчено до кінця питання імунопатогенезу із врахуванням стану імунної системи [86, 87, 88, 89, 106, 143, 244].

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 [109]. Суттєву роль в розумінні патогенезу екзогенного АА відіграє наявність бактеріальної флори в харкотинні хворих на екзогенний АА [113, 130, 225, 227, 228].

Встановлено, що при екзогенному АА розвивається недостатність Т-лімфоцитів і порушується склад тканинних ферментів в легеневій тканині [40, 65, 72, 73, 83, 230, 232].

Показано, що у формуванні патології „легенів пташника” беруть участь неспецифічні і специфічні механізми пошкодження та захисту організму [86, 87, 88, 89, 90].

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 [73, 74, 125, 126].

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. [86, 87, 88] 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 [89, 91, 234, 238].

Показано, що у хворих на гостру форму екзогенного АА підвищується вміст ЦІК. Науковими працями [125] встановлено зниження кількості теофілінчутливих та теофілінрезистентних субпопуляцій Т-

лімфоцитів у хворих на гостру і хронічну форму екзогенного АА, що свідчить про пригнічення клітинної ланки імунітету. В цей же час виявлено, 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 [125].

У хворих зі стажем роботи на птахофабриці 1-5 років показало зниження комплементарної активності сироватки крові, 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 [130].

У хворих на хронічну форму екзогенного алергічного альвеоліту в залежності від стажу їх роботи на птахофабриці 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. Одержані результати свідчать про розвиток гіперкаліємії та гіпофосфоремії. Інші електроліти – натрій, кальцій, хлор не зазнавали суттєвих змін, вони знаходилися на рівні групи здорових осіб. Таким чином, дані досліджень дозволяють стверджувати, що калій та фосфор приймають участь в механізмах пошкодження при екзогенному АА [130, 235, 239].

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 [125, 130].

В наукових працях [147, 148, 149] показано порушення окремих показників білкового обміну за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту.

Встановлено, що пізній період (54-а, 64-а доби) АА викликає більш суттєві порушення білковоутворюючої функції печінки (зниження концентрації загального білка, альбумінів та зростання α_1 , α_2 , β і γ -глобулінів), протеїназо-інгібіторної системи (активізація протеолітичної активності та зниження α_1 -інгібітора протеаз і α_2 -макроглобуліну), показників гострофазових білків (підвищення С-реактивного протеїну, фібриногену крові) [139, 141, 147, 148, 149].

Процеси перекисного окиснення ліпідів, як відомо з літератури, 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 [65, 69, 73, 74, 135, 137, 138, 142, 237, 242].

При алергічному альвеоліті експериментальними дослідженнями показано участь процесів прооксидантних і антиоксидантних систем в крові, у легеневій та печінковій тканинах у морських свинок в патогенезі цього легеневого захворювання [128, 129, 135, 136].

У роботі показано поступове зростання продуктів ПОЛ (ДК, МДА, СОД і каталази) в крові 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 [134, 135, 136, 140, 183].

Отримані дані дають підставу стверджувати, що у морських свинок при алергічному альвеоліті розвиваються порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи [105, 135, 136, 184, 241].

Вивчення 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 [134, 135, 136, 137].

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 [136, 140]. Для характеристики процесів пероксидації ліпідів і активності ферментів АОС вибрали печінкову тканину через те, що вона є одним з найбільш чутливим внутрішнім органом до продуктів перекисного окиснення ліпідів, тим більше, що раніше Регеда М.С. [130] 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 [125].

Показано з допомогою експериментальних досліджень [68, 69, 70] 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 [68, 69, 70].

Роботами [72, 73, 74] 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 імунокомплексного 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 [72, 73, 74].

Результати експериментальних досліджень показали зростання рівня великих, середніх і малих ЦК, 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. Отже, 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 [64, 67, 68, 72, 73, 74].

Наступна патофізіологічна стадія, яка розвивається, 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. набряк тканин виникає внаслідок підвищення проникності стінок судин і сприяє проникненню імунних комплексів середнього і малого розміру з крові у тканини, у тому числі – в стінки судин з розвитком васкулітів. Створюються умови для тромбоутворення в результаті активізації проагрегантів і прокоагулянтів, порушення мікроциркуляції, ішемії тканин, розвитку в них дистрофії і некрозу (наприклад, феномен Артюса, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові). Відомо, що 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. В результаті цього виникає нейтропенія, тромбоцитопенія [113, 116, 125, 130, 170, 173, 243, 245, 248, 249, 251, 252].

В патогенезі відіграють важливу роль імунокомплексні механізми 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) [72, 73, 74, 86, 87, 113, 125, 170, 205].

Відтворюють імунокомплексні реакції в експерименті шляхом одноразового введення тварині великої дози чужорідної сироватки. Це спричиняє розвиток *сироваткової хвороби*. Морфологічні і клінічні ознаки з'являються на 8 добу і досягають максимуму на 12-14 добу після введення сироватки. Для моделювання феномену Артюра кроликам підшкірно з інтервалами в 5 діб вводять 0,5–1 мл кінської сироватки. Починаючи з 3-го введення сповільнюється розсмоктування введеної сироватки і з'являється запальна реакція: гіперемія, набряк, який збільшується після кожного наступного введення сироватки. Після 4-5 ін'єкцій виникає інтенсивна запально-некротична реакція шкіри і підшкірної клітковини в місці введення. Феномен Артюса можна одержати не тільки на шкірі, але й у внутрішніх органах. Відбувається значне накопичення преципітинів у крові. Сполука преципітинів з білком-алергеном викликає утворення імунних комплексів (преципітатів), які ушкоджують ендотелій капілярів і викликають запалення [116, 130, 204, 206, 281].

Таким чином, як видно з вищенаведеного матеріалу, патогенетичні механізми формування екзогенного алергічного альвеоліту до кінця не вивчені. Разом з тим відомо, що найважливіше місце в патогенезі цього захворювання має імунокомплексний механізм пошкодження тканин, а далі можуть включатися в алергічний процес I, II і IV типи алергічних реакцій [130, 116, 209, 211, 217, 218, 263, 264, 282, 283].

1.2. Клінічні ознаки і діагностика екзогенного алергічного альвеоліту

Клінічні ознаки мають важливе значення для діагностики ЕАА. Це захворювання може перебігати у вигляді гострої, підгострої або хронічної форми [91, 94, 101, 107, 145, 267, 268].

У хворих на екзогенний АА можуть бути різні варіанти клінічного перебігу: за типом бронхіту, пневмонії і розвитку фіброзу легень [125, 265].

За вираженістю клінічних ознак оцінюють активність екзогенного АА (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 бронхопультмональних лімфатичних вузлів) [116, 170, 172, 173, 177, 284].

Як один із різновидів АА “легені пташника” виникає в основному після короткочасної, але зате достатньої інтенсивної експозиції антигену, навіть у разі невеликого стажу роботи пташників на птахофабриці. Здебільшого це відбувається під час генерального прибирання цехів, зміни підстилки, пересадки та підрахунку чисельності птиці. Така робота супроводжується різким збільшенням заповищеності виробничих приміщень птахофабрик. Згодом 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, які зникають, як правило, через 2-3 доби [86, 87, 88, 89, 145, 285, 286].

Розвивається підгострий перебіг екзогенного алергічного альвеоліту у разі повторного контакту пташників з алергеном, при цьому клінічні та рентгенологічні зміни зникають значно повільніше, ніж при гострому процесі захворювання. Алергічний 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, задишкою, 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. У разі загострення підгострого екзогенного АА виявляється прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, появляється С-реактивний білок [126, 130, 287, 289, 294, 296].

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 [246, 247, 271].

При аускультатії легень виявляють дрібноміхурцеві хрипи з обох боків, жорстке дихання [116, 177, 274, 276, 297, 298].

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 [86, 87, 88, 89, 90, 126, 130, 145, 153, 258, 259, 272, 275].

За допомогою серологічного дослідження виявляються різні види антитіл до підозрюваних алергенів у переважній більшості хворих [256, 257].

У важких випадках для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту проводять провокаційні інгаляційні тести [49, 290, 291].

Важливе значення для верифікації діагнозу має рентгенологічне дослідження легень [41]. У хворих на гострий екзогенний АА знаходять

підсилення сітчастості легеневого рисунку та слабо виражені дрібновогнищеві дисеміновані тіні в легенях. Після припинення контакту з алергеном ці ознаки спонтанно зникають [253, 254, 255, 273, 276].

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

Виділяють такі рентгенологічні симптомокомплекси в залежності від рівня і характеру переважно структурних порушень при екзогенному АА, їх розповсюженості та динаміки:

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

Для діагностики екзогенного АА важливе значення має комп'ютерна томографія [169, 317].

Дуже рідко, в незрозумілих випадках діагностики цього захворювання рекомендують проводити відкриту біопсію легень [316, 324]

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 [11, 101, 113, 292, 293, 295].

Отже, екзогенний алергічний альвеоліт характеризується значним поліморфізмом клінічних і рентгенологічних проявів, які викликані

етіологічними і морфологічними особливостями, характером перебігу та фазою розвитку захворювання [44, 152, 300, 306, 326].

1.3. Лікування екзогенного алергічного альвеоліту

У лікування екзогенного алергічного альвеоліту найсуттєвішим є попередження подальшого контакту людей з антигеном [40, 65, 66, 73, 87, 116, 125, 147].

Якщо спостерігається легкий перебіг захворювання, клінічні ознаки зникають самостійно після припинення контакту з алергеном, тому медикаментозна терапія не є обов'язковою [53, 57, 59, 61, 104, 269, 270].

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. Відомо з літератури, що позитивний ефект може бути від призначення інталу. Рекомендують вітамінотерапію, застосування різних адаптогенів (елеутерокока, пантокрину) в загальноприйнятих дозах курсами по 3-4 тижні, а також періодичне опромінення ультрафіолетовими променями (кварц) [177].

Доцільно включати препарати імуномодулюючої дії (нуклеїнат натрію, теофілін) [177] у зв'язку з виявленими зрушеннями в імунній відповіді організму у разі лікування пташників з алергічними захворюваннями легенів для комплексної терапії [125, 147, 148].

Описаний позитивний вплив на хворих з екзогенним АА від застосування купренілу по 150-200 мг на добу впродовж 4-6 місяців [266].

Для лікування рекомендують призначати антигістамінні та бронхолітичні засоби. Ключовими елементами терапії екзогенного алергічного альвеоліту є раціональне працевлаштування хворого та припинення контакту з етіологічними факторами поряд з призначенням

антигістамінних, бронхолітичних та кортикостероїдних засобів [113, 116, 125, 174, 299, 301, 303, 307].

Отримано позитивні результати лікування екзогенного АА внаслідок застосування гемосорбції, екстракорпоральних методів та оксигенації. Для лікування фіброзуючих альвеолітів рекомендують 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 [130, 277, 278].

Застосовують вітамін С по 0,3 г 2 рази на добу протягом місяця, також полівітаміни, десенсибілізуючі засоби (тавегіл, фенкарол по 1 таблетці 2 рази на добу протягом двох тижнів) з метою підвищення неспецифічної резистентності організму при екзогенному АА [125].

Методи специфічної десенсибілізації абсолютно протипоказані для лікування хворих на екзогенний АА [116, 123, 130].

Показано позитивний коригуючий вплив антиоксидантів (альфа-токоферолу ацетату, тіотриазоліну і корвітину) на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в крові, легенях, печінці, нирках, наднирниках та імунної системи за умов розвитку алергічного альвеоліту в експерименті.

Після застосування антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату морським свинкам з експериментальним АА перорально в дозі 100 мг/кг маси тварини впродовж 10 діб одержано позитивні результати [135, 136, 137].

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 антиоксидантної системи – 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 [125, 130, 135, 136, 137].

Після проведеної терапії шляхом використання антиоксиданту АТФА 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 [135, 136].

Експериментальні дослідження показали, що антиоксидант АТФА має коригуючу дію на вміст ДК, МДА і активність СОД в печінці при АА [137].

За умов розвитку АА в експерименті на морських свинках показано коригуючу дію антиоксиданту тіотриазоліну на показники ПОЛ і АОС в нирках, наднирниках, крові [65, 66, 67, 68, 69, 70, 142].

Встановлено коригуючий вплив корвітину на показники фагоцитарної активності лейкоцитів і гуморального та клітинного імунітету за умов формування експериментального алергічного альвеоліту [72, 73, 74].

В експерименті встановлено позитивний коригуючий ефект на показники білкового обміну від застосування ретаболілу 5% розчину, який вводився внутрішньом'язово з розрахунку 2 мг/кг маси тіла через кожні 10 днів. Це призводило до зростання концентрації загального білка, альбумінів, сечовини, креатиніну, інгібіторів протеаз та зниження загальної протеолітичної активності, вмісту глобулінів, С-реактивного протеїну і фібриногену в крові за умов розвитку алергічного альвеоліту [141, 147, 148, 149].

Отже, проведений огляд літератури з патогенезу і лікування екзогенного алергічного альвеоліту дозволяє стверджувати, що це захворювання за останнє десятиріччя перманентно зростає, спричиняє розвиток різноманітних ускладнень, періодів непрацездатності, інвалідності і

навіть викликає смерть. У зв'язку з тим, проблема патогенезу, діагностики та лікування АА є актуальною і має соціально-економічне значення [116, 123, 260, 261, 262, 302, 304, 305, 307, 308, 315].

Патогенез екзогенного алергічного альвеоліту є до кінця нез'ясованим. Залишаються невивченими питання, які стосуються ролі та особливостей функціонального стану в імунокомпетентних органах в патогенетичних механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту. На сьогодні також не встановлено дію антиоксиданта тіотриазоліну на порушені процеси прооксидантно-антиоксидантної системи в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах в динаміці формування алергічного альвеоліту.

Таким чином, як видно з вищевикладеного, тема дисертаційної роботи є гострою і актуальною та потребує постійного моніторингу і проведення подальших усесторонніх клінічних та експериментальних досліджень, що будуть сприяти отриманню нових результатів. Вони дадуть змогу покращити уявлення про патогенез, більше вивчити і удосконалити діагностику та обґрунтувати доцільність використання сучасних лікарських засобів для лікування хворих на екзогенний алергічний альвеоліт.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Розподіл тварин на групи та модель експериментального алергічного альвеоліту

Експериментальні дослідження проводились на кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Визначення показників, які відображають процеси прооксидантної (ДК, МДА) та антиоксидантної систем (СОД, пероксидаза, церулоплазмін, каталаза) в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові здійснювали в інтактних морських свинок і за умов експериментального алергічного альвеоліту на 34-у, 44-у, 54-у, 64-у доби розвитку цієї імунокомплексної патології, а також після проведеної антиоксидантної терапії тіотриазоліном, який застосовували впродовж 10 днів внутрішньом'язово в дозі 100 мг/кг маси тварини (з 54-ої по 64-у доби).

Експериментальні дослідження проведені на 130 морських свинках (110 самців з алергічним альвеолітом та 20 інтактних тварин) масою 480-530 г. Виняток становили тварини з масою 180-220 г, яким проводили біохімічні дослідження тимуса.

Усі тварини розподіляли на шість груп:

перша – контроль, інтактні (20) морські свинки;

друга – морські свинки (22) з експериментальним АА (34-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотриазоліном;

третья – морські свинки (22) з експериментальним АА (44-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотриазоліном;

четверта – морські свинки (22) з експериментальним АА (54-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотриазоліном;

п'ята – морські свинки (22) з експериментальним АА (64-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотриазоліном;

шоста – тварини (22) з експериментальним АА після лікування тіотриазоліном у дозі 100 мг/кг маси впродовж 10 днів внутрішньом'язово.

Умовно виділяли два періоди розвитку експериментального АА: ранній і пізній. Ранній період включав групу тварин із АА на 34 і 44-і доби експерименту. Пізній – морські свинки на 54 і 64-і доби АА.

Відтворювали модель експериментального алергічного альвеоліту (АА) за методом Орехова О.О., Кирилова Ю.А. [111].

Викликали експериментальний АА 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 0,2 мл 1%-го розчину БЦЖ (бацила Кальмета-Герена).

Гомогенат БЦЖ в емульсії вазелінового масла використовували 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, 64-у доби експерименту.

Тварин декапітували на 34-у, 44-у, 54-у, 64-у доби введення антигену під ефірним наркозом і забирали кров та кістковий мозок, тимус, мезентеріальні лімфатичні вузли для досліджень. За стандартною методикою Артишевського А.А., Леонтьюка А.С. [2, 102] проводили розтин. Для гістохімічних досліджень брали шматочки кісткового мозку, селезінки, тимуса, мезентеріальних лімфатичних вузлів. З цих тканин готували наважку, гомогенізували у фізіологічному розчині у співвідношенні: маса наважки : розчин – 1:1 на мікророзмілювачі тканин РТ-2. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали методом Fried R. [229] за здатністю ферменту пригнічувати реакцію відновлення нітросинього тетразолію супероксиданіонрадикалом. Активність каталази досліджували за швидкістю руйнування перекису водню в наномолях за 1 хв при довжині хвилі 240 нм за

методом Holmes B., Masters C. [236]. Церулоплазмін – за методом Колб В.Г., Камышникова В.С. [82]. Пероксидазу – за методом Архиповой О.Г. [112].

Визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) за методом Коробейникова Э.Н. [75], дієнових кон'югатів (ДК) – методом Гаврилова В.Б., Мишкорудної М.И. [20].

2.2. Методи досліджень

2.2.1 Отримання гомогенатів з імунних органів у тварин

Забирали шматочки імунних органів у тварин шляхом висічення через 1-2 хв після забою тварин. Впродовж 5-6 хв їх зберігали на льоді, потім їх обезкровлювали багаторазовою перфузією охолодженим фізіологічним розчином за допомогою голки і шприца, і дрібчасто подрібнювали ножицями.

Подрібнену тканину зважували і поміщали у скляний гомогенізатор з тефлоновим пестиком (МРТУ-42 1505-63). Для попередження нагрівання під час гомогенізації склянку гомогенізатора поміщали у мішечок з кусочками льоду. Гомогенізацію тканини проводили впродовж 30-50 с, роблячи декілька рухів склянкою вгору і вниз; швидкість обертання пестика 800-900 об./хв. Середовищем для гомогенізації був охолоджений 5 мМ трис-НСL буфер рН 7,4, при чому кінцеве розведення гомогенату становило 1:9.

Отриманий тканинний гомогенат фільтрували через 2 шари марлі в пробірки для центрифугування. Для одержання щільної фракції і видалення не повністю зруйнованих клітин і ядер гомогенат центрифугували 10 хв при 3000 g ($t=0\pm 2$). В дослідженнях використовували надосадову рідину [121].

2.2.2. Дослідження дієнових кон'югатів проводилось за методом Гаврилова В.Б., Мишкорудной М.И. [20].

До 0,2 мл плазми крові (0,2 мл гомогенату тканини) 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).

2.2.3. Дослідження малонового діальдегіду здійснювали за методом Коробейникова Є.Н. [75].

Вносили у пробірку 0,5 мл сироватки крові (0,5 мл гомогенату тканини) та додавали 5,0 мл 20 % розчину фосфорно-вольфрамової кислоти. Попередньо перемішували та залишали в холодильнику на 15 хв. Потім центрифугували при температурі 4⁰С 15 хв. при 2500 об./хв. Згодом зливали надосадочну рідину, а до осаду додавали 2,0 мл дистильованої води, 1,0 мл 0,8 % розчину тіобарбітурової кислоти. Ретельно перемішували, слідкуючи за рН суміші, герметично закривали корками та інкубували проби 60 хв. на водяній бані при 100 ⁰С. Пробірки потім охолоджували та центрифугували при 6000 об./хв. протягом 10 хв. Реєстрували оптичну густину в центрифугаті на спектрофотометрі СФ-46 за умови довжини хвилі 535 та 580 нм для виключення оптичного поглинання забарвлених комплексів тіобарбітурової кислоти речовинами неліпідної природи.

Здійснювали розрахунок за такою формулою:

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

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

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

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

- а) каталаза
- б) супероксиддисмутаза;
- в) пероксидаза;

г) церулоплазмін.

2.2.4. Дослідження активності супероксиддисмутази проводилось за методом Fried R. [229].

Спочатку 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. Вносили 0,3 мл досліджуваної сироватки крові (0,3 мл гомогенату тканини) до цієї суміші. Реакцію запускали шляхом додавання до реакційної суміші 0,2 мл 1 мМ розчину НАД \cdot H $_2$. Струшували і через 1 хв. реакцію зупиняли 1,0 мл концентрованої оцтової кислоти. Визначали оптичну густина на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Активність СОД була виражена в у.о./мг (г).

2.2.5. Дослідження активності каталази. Активність каталази визначали за методом Holmes R., Masters C. [236].

Попередньо підготовляли реакційну суміш таким чином: 1,9 мл 0,05 М фосфатного буферу (рН 8,0), 1,0 мл 30 мМ розчину пероксиду водню. Потім до цієї суміші додавали 0,1 сироватки крові (або 0,02 мл гемолізату еритроцитів) (0,1 мл гомогенату тканини), струшували та через 15 хв. визначали оптичну густина на спектрофотометрі СФ-46 в кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм проти води з інтервалом 60 с. Активність визначали каталази в м.о./мл (г).

2.2.6. Дослідження активності церулоплазміну проводилось за методом Колб В.Г., Камышников В.С. [82]

У пробірки вносили по 0,1 мл сироватки (0,1 мл гомогенату тканини). В одну із пробірок, яка була контрольною додавали 2 мл розчину фтористого натрію (з метою інактивації ферментативної активності церулоплазміну). Потім у всі пробірки поміщали по 8 мл ацетатного буферу і по 1 мл розчину р-фенілендіаміну (використовували як субстрат). Пробірки струшували і

ставили на 1 год. на водяну баню з температурою $+37^{\circ}\text{C}$. Після інкубації у всі пробірки, за винятком контрольної, додавали по 2 мл розчину фтористого настрию. Вміст пробірок перемішували і ставили в холодильник на 30 хв. при $+4^{\circ}\text{C}$. Проби колориметрували на ФЕК із зеленим світлофільтром (530 нм) в кюветі з шириною шару 10 мм. Результати порівнювали з даними контрольної проби (блідо-рожевого кольору). Величину концентрації церулоплазміну вираховували шляхом множення значення оптичної густини на коефіцієнт перерахунка 875 і виражали в мг/л.

2.2.7. Дослідження активності пероксидази проводилось за методом Архипової О.Г. [112].

Вносили в пробірку 0,02 мл крові (0,02 мл гомогенату тканини), яка містила 20 мл дистильованої води. У дослідну і контрольну пробірки додавали 0,4 мл 1% бензидину. У дослідну пробірку додавали 0,4 мл 3% перекисю водню, в контрольну – 0,4 мл дистильованої води. В обидві пробірки додавали по 0,2 мл розведеної крові. Вміст пробірок перемішували і залишали на 3 хв. після цього доливали 2 мл 30% натрію-гідроксиду і знову перемішували до випадіння осаду. Згодом додавали 4 мл абсолютного етилового спирту і доводили дистильованою водою до 10 мл та фотометрували по відношенні до контрольної проби на синьому світлофільтрі в кюветі з товщиною шару рідини 10 мм. Активність пероксидази розраховували шляхом порівняння оптичної густини дослідної контрольної групи.

2.2.8. 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 електрично-обчислювальна машина) “ROBOTRON”.

РОЗДІЛ 3

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В КІСТКОВОМУ МОЗКУ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

У цьому розділі дисертації розглядаються питання, які стосуються прооксидантної і антиоксидантної систем в кістковому мозку самців морських свинок на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту до та після застосування антиоксиданта тіотриазоліну. Для цього були проведені дослідження показників, які характеризують стан прооксидантної системи за вмістом ДК і МДА та антиоксидантної системи – активність СОД, КТ, церулоплазміну і пероксидази в різні періоди розвитку АА. Отримані результати представлені в таблицях 3.1.-3.10.

3.1. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у кістковому мозку на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту

Проведені експериментальні дослідження показали, що у ранній період розвитку АА (34-а, 44-а доби) вміст ДК зростав відповідно на 40,6% ($P < 0,05$) і 95,1% ($P < 0,05$) в порівнянні з групою інтактних тварин (табл.3.1). Пізніше на 54-у добу цієї імунокомплексної патології спостерігалось подальше підвищення рівня ДК на 104,8% ($P < 0,05$) і найвищі його показники були на 64-у добу (Рис.3.1) експерименту на 162,0% ($P < 0,05$) проти величин контрольної групи (табл.3.1), що свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів, особливо в пізній період формування алергічного альвеоліту.

Таблиця 3.1

Вміст дієнових кон'югатів у кістковому мозку морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма дослідження	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,187 \pm 0,012$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$0,263 \pm 0,161$ $P < 0,05$
	44	22	$0,365 \pm 0,008$ $P < 0,05$
	54	22	$0,383 \pm 0,052$ $P < 0,05$
	64	22	$0,49 \pm 0,08$ $P < 0,05$

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

Визначення іншого показника ПОЛ – малонового діальдегіду в кістковому мозку морських свинок дало можливість виявити аналогічний напрямок змін подібних до ДК за умов розвитку АА. Так, на 34-у і 44-у доби цієї експериментальної моделі хвороби встановлено зростання вмісту МДА відповідно на 71,0% ($P < 0,05$) і 99,5% ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл.3.2). Згодом, на 54-у і 64-у доби АА відбувається подальше нагромадження продуктів ліпопероксидації – зростання МДА відповідно на 128,9% ($P < 0,05$) і 91,5% ($P < 0,05$) проти величин (Рис.3.1) інтактних тварин, що вказує на активізацію прооксидантної системи в кістковому мозку.

Таблиця 3.2

Вміст малонового діальдегіду у кістковому мозку морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту (M±m, n=108)

Форма дослідю	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	0,214±0,021
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	0,366±0,024 P<0,05
	44	22	0,427±0,015 P<0,05
	54	22	0,49±0,04 P<0,05
	64	22	0,41±0,04 P<0,05

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

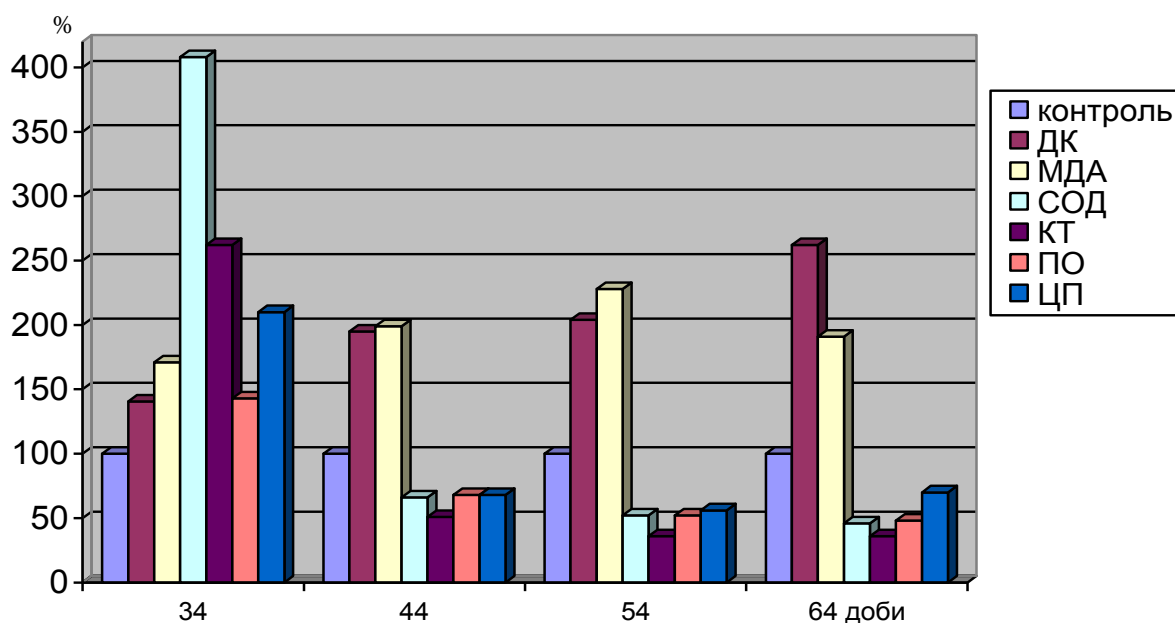


Рис. 3.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у кістковому мозку морських свинок в різні періоди формування АА (в % від контролю)

Таблиця 3.3

Активність супероксиддисмутази в кістковому мозку морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,417 \pm 0,036$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$1,702 \pm 0,201$ $P < 0,05$
	44	22	$0,275 \pm 0,022$ $P < 0,05$
	54	22	$0,215 \pm 0,012$ $P < 0,05$
	64	22	$0,19 \pm 0,01$ $P < 0,05$

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

Дослідження активності СОД в ранні терміни експерименту показало її зростання на 308,1% ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що може свідчити про включення компенсаторних механізмів захисту антиоксидантної системи (табл.3.3). Пізніше, на 44-у добу АА спостерігаються протилежні зміни відносно попередньої групи тварин – активність СОД знижується на 34,0% ($P < 0,05$) проти величин інтактних морських свинок (табл.3.3). Аналогічна тенденція зрушень активності СОД в кістковому мозку виявляється на 54-у і 64-у доби АА. Вона знижується відповідно на 48,4% ($P < 0,05$) і 54,4% ($P < 0,05$) проти контролю, що вказує на пригнічення антирадикального

захисту за умов (Рис.3.1) розвитку алергічного альвеоліту (табл.3.3). Відомо з літератури, що ключовим ферментом антиоксидантної системи є каталаза.

Таблиця 3.4

Активність каталази в кістковому мозку морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$3,218 \pm 0,332$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$8,452 \pm 0,571$ $P < 0,05$
	44	22	$1,639 \pm 0,304$ $P < 0,05$
	54	22	$1,154 \pm 0,025$ $P < 0,05$
	64	22	$1,16 \pm 0,02$ $P < 0,05$

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

Визначення її активності у морських свинок в ранній період АА (34-а доба) показало зростання в кістковому мозку на 162,6% ($P < 0,05$), а на 44-у добу експерименту встановлено достовірне зниження КТ на 49,0% ($P < 0,05$) (табл.3.4) проти контролю. Пізніше на 54-у і 64-у доби формування АА, що включає пізній період розвитку цієї експериментальної моделі хвороби спостерігається подальше зниження активності каталази відповідно на 64,1% ($P < 0,05$) і 64,0% ($P < 0,05$) в порівнянні з групою інтактних тварин (Рис.3.1, табл.3.4). Одержані дані дають підставу стверджувати про пригнічення ферментативної активності антирадикального захисту в кістковому мозку при АА.

Таблиця 3.5

Активність пероксидази в кістковому мозку морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	Пероксидаза в од/мг
Інтактні тварини. Контроль		20	14,225 ± 0,801
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	20,417 ± 1,122 P<0,05
	44	22	9,63 ± 0,54 P<0,05
	54	22	7,345 ± 0,407 P<0,05
	64	22	6,73 ± 0,43 P<0,05

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

Продовжуючи дослідження інших важливих ферментів АОС, зокрема пероксидази показало зростання її активності на 43,5% (P<0,05) в ранній період (на 34-у добу) експериментальної моделі хвороби (табл.3.5). Пізніше на 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку АА спостерігається достовірно зниження активності ПО в кістковому мозку відповідно на 32,3% (P<0,05), 48,3% (P<0,05), 52,6% (P<0,05) проти контрольних величин (табл.3.5), що свідчить про виснаження антиоксидантної системи. Результати проведених досліджень (табл.3.6) показують зростання активності церулоплазміну в кістковому мозку на 110,7% (P<0,05) в порівнянні з групою інтактних тварин за умов формування АА.

Таблиця 3.6

Активність церулоплазміну в кістковому мозку морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ЦП в мг/л
Інтактні тварини. Контроль		20	$6,422 \pm 0,414$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$13,537 \pm 0,822$ $P < 0,05$
	44	22	$4,31 \pm 0,341$ $P < 0,05$
	54	22	$3,55 \pm 0,23$ $P < 0,05$
	64	22	$4,44 \pm 0,31$ $P < 0,05$

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

Далі на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї імунокомплексної патології виявлено суттєве зниження активності ЦП відповідно на 32,8% ($P < 0,05$), 44,7% ($P < 0,05$) і 30,8% ($P < 0,05$) при алергічному альвеоліті, що вказує на пригнічення одного з важливих ферментів антирадикального захисту (табл.3.6; Рис.3.1). Таким чином, як видно з вищенаведеного, що різні періоди розвитку АА неоднаково впливають на вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів антиоксидантного захисту в кістковому мозку. Зокрема, встановлено поступове зростання вмісту ДК і МДА, як в ранній, так і особливо в пізній період формування алергічного альвеоліту. Водночас активність досліджуваних ферментів зростала лише на 34-у добу експерименту, а пізніше відповідно на 44-у, 54-у і 64-у доби АА спостерігалось зниження рівня СОД, КТ, ПО і ЦП. Одержані результати

дають підставу думати про порушення функціонального стану прооксидантної систем, яке проявляється інтенсивним нагромадженням продуктів ПОЛ і зниженням антирадикального захисту, про перевагу механізмів пошкодження над механізмами захисту за умов розвитку АА.

3.2. Вплив тіотриазоліну на активність ферментів антиоксидантного захисту та рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у кістковому мозку за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Таблиця 3.7

Вплив препарату тіотриазоліну на вміст в кістковому мозку дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду самців при ЕАА ($M \pm m$, $n=64$)

Форма досліду		Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,187 \pm 0,01$	$0,214 \pm 0,021$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$0,49 \pm 0,08$ $P < 0,05$	$0,41 \pm 0,04$ $P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$0,24 \pm 0,04$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$	$0,295 \pm 0,033$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

У роботі встановлено зростання вмісту ДК і МДА в кістковому мозку (табл.3.7) відповідно на 162,0% ($P < 0,05$) і 91,5% ($P < 0,05$) за умов формування експериментального алергічного альвеоліту до лікування в порівнянні з контролем. Використання тіотриазоліну призвело до зниження рівня ДК на

51,0% ($P<0,05$) та МДА на 28,0% ($P<0,05$) проти групи морських свинок, які не піддавалися дії цього препарату, що свідчить про позитивний результат впливу даного антиоксиданту (табл.3.7; Рис.3.2) на ці показники.

Таблиця 3.8

Вплив препарату тіотриазоліну на активність СОД і КТ в кістковому мозку самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M\pm m$, $n=64$)

Форма дослідження		Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,417\pm 0,036$	$3,218\pm 0,332$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$0,19\pm 0,01$ $P<0,05$	$1,16\pm 0,02$ $P<0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$0,325\pm 0,04$ $P<0,05$ $P_1<0,05$	$2,0\pm 0,3$ $P<0,05$ $P_1<0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Водночас в експерименті виявлено зниження активності СОД і КТ відповідно на 54,4% ($P<0,05$) і 63,9% ($P<0,05$), що вказує на виснаження ферментативної антиоксидантної системи при АА (табл.3.8; Рис.3.2). Застосування антиоксиданту тіотриазоліну спричинило підвищення активності СОД на 71,0% ($P<0,05$) і КТ на 72,4% ($P<0,05$) в порівнянні з групою тварин з АА, яким не вводили цей препарат, що свідчить про коригуючий антиоксидантний ефект (табл.3.8).

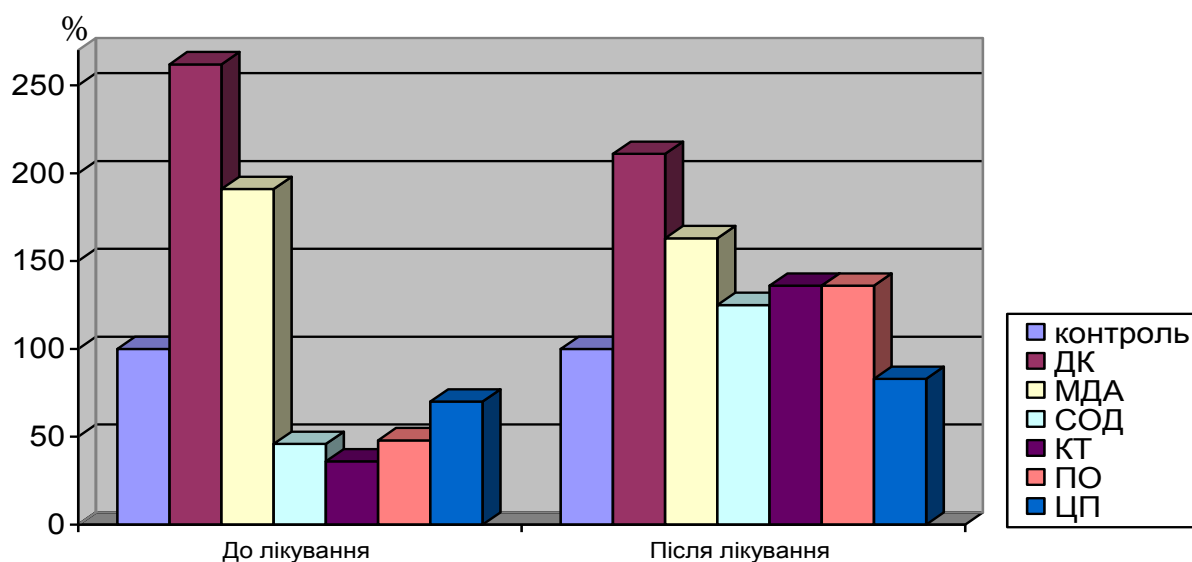


Рис.3.2. Дія тіотриазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в кістковому мозку морських свинок при АА

Таблиця 3.9

Вплив препарату тіотриазоліну на активність пероксидази в кістковому мозку самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма дослідження		Кількість тварин	Пероксидаза в од/мг	P
Інтактні тварини. Контроль		20	$14,225 \pm 0,801$	
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$6,73 \pm 0,43$	$P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$12,71 \pm 0,81$	$P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується зниженням активності пероксидази в кістковому мозку на 52,6% ($P < 0,05$) та ЦП на 30,8%

($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл.3.9; 3.10). Використання тіотриазоліну викликає підвищення активності пероксидази на 88,9% ($P < 0,05$) і ЦП на 13,7% ($P < 0,05$) проти групи морських свинок з АА, які не піддавалися дії цього антиоксиданта (табл.3.9; 3.10; Рис.3.2).

Таблиця 3.10

Вплив препарату тіотриазоліну на активність церулоплазміну в кістковому мозку самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ЦП в мг/л	P
Інтактні тварини. Контроль		20	$6,422 \pm 0,414$	
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$4,44 \pm 0,31$	$P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$5,05 \pm 0,42$	$P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Таким чином дослідження активності ферментів АОС в кістковому мозку при АА показало зниження ЦП, КТ, СОД, ПО, що свідчить про пригнічення антиоксидантної системи, а застосування тіотриазоліну спричиняє підвищення їх активності і вказує на коригуючу антиоксидантну дію на зазначені показники.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, як в ранній, так і в пізній період формування АА поступове зростання вмісту ДК і МДА в кістковому мозку

2. Виявлено в ранній період (на 34-у добу) експериментального АА підвищення активності СОД і КТ, ПО і ЦП наступним їх зниженням на 44-у, 54-у і 64-у доби.

3. Застосування тіотриазоліну справляє коригуючий вплив на показники ДК і МДА, які знижуються, та зростає активність ферментів АОС (ЦП, СОД, КТ, ПО) в кістковому мозку при АА.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в наукових працях [38, 39].

1. Добрянський С.Б. Порухення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи у кістковому мозку морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотриазоліном / С.Б.Добрянський, В.Й.Кресюн, М.С.Регада // Одеський медичний журнал. – 2010. - №3 (119). – С 34-35.

2. Добрянський С.Б. Вміст малонового діальдегіду в кістковому мозку за умов формування експериментального алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Збірник матеріалів конференції, 17 червня 2010 року: матеріали конференції. – Тернопіль, 2010. – С.143.

РОЗДІЛ 4

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В ТИМУСІ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Четвертий розділ дисертації присвячений вивченню функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у тимусі в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту до та після використання препарату тіотриазоліну. Для характеристики стану прооксидантної системи були проведені дослідження вмісту ДК і МДА, а антиоксидантної системи – визначали активність СОД, КТ, ПО і ЦП в тимусі при АА.

Одержані результати представлені в таблицях 4.1-4.10 і рисунках 4.1-4.2.

4.1. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у тимусі на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту

Результати експериментальних досліджень показали підвищення вмісту дієнових кон'югатів (табл.4.1) у тимусі на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби АА відповідно на 42,1% ($P<0,05$), 252,6% ($P<0,05$), 368,4% ($P<0,05$) і 394,7% ($P<0,05$) в порівнянні з контролем, що свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів (Рис.4.1).

Визначення вмісту МДА в тимусі дало можливість встановити поступове його зростання 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби АА відповідно на 91,2% ($P<0,05$), 119,7% ($P<0,05$), 356,0% ($P<0,05$) і 440,6% ($P<0,05$) проти величин

інтактної групи тварин (табл.4.2), що вказує на стимуляцію прооксидантної системи в залежності від тривалості дії антигенного фактора.

Таблиця 4.1

Вміст дієнових кон'югатів у тимусі морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,019 \pm 0,002$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$0,027 \pm 0,009$ $P < 0,05$
	44	22	$0,067 \pm 0,001$ $P < 0,05$
	54	22	$0,089 \pm 0,002$ $P < 0,05$
	64	22	$0,094 \pm 0,003$ $P < 0,05$

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

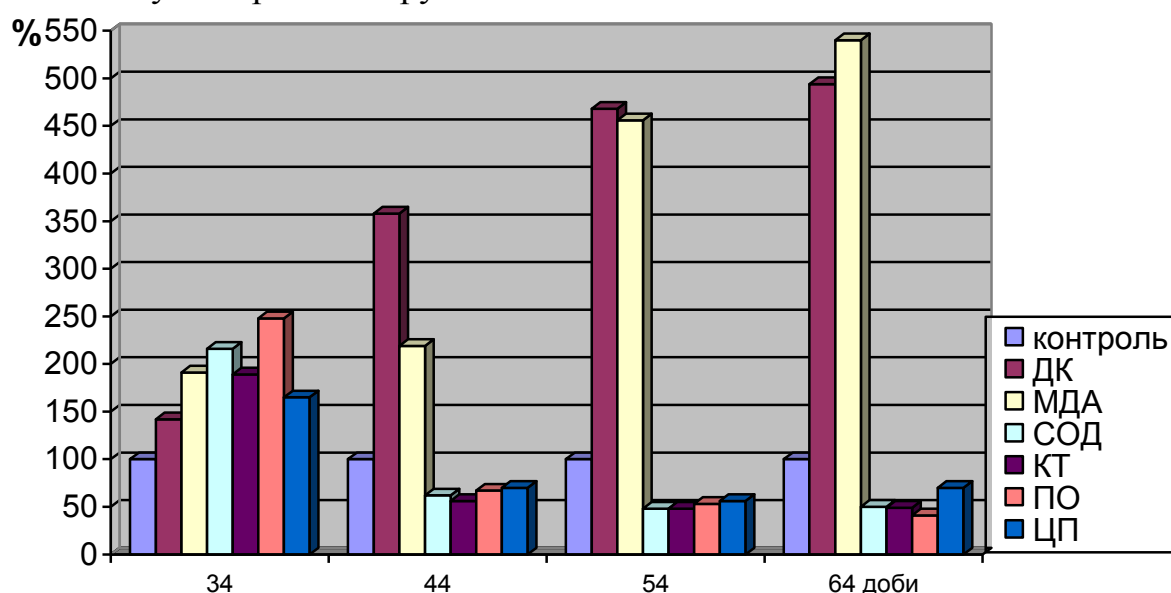


Рис. 4.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у тимусі морських свинок в різні періоди формування АА (в % від контролю)

Таблиця 4.2

Вміст малонового діальдегіду в тимусі морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,091 \pm 0,008$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$0,174 \pm 0,073$ $P < 0,05$
	44	22	$0,2 \pm 0,03$ $P < 0,05$
	54	22	$0,415 \pm 0,051$ $P < 0,05$
	64	22	$0,492 \pm 0,072$ $P < 0,05$

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

За умов формування алергічного альвеоліту виявлено неоднаправлені зміни активності ферментів антиоксидантної системи. На початкових етапах розвитку АА (на 34-у добу) спостерігається підвищення активності СОД (табл.4.3) в тимусі на 116,0% ($P < 0,05$) при порівнянні з контролем, а пізніше на 44-у, 54-у і 64-у доби експерименту виявлено достовірне її зниження відповідно на 38,2% ($P < 0,05$), 52,2% ($P < 0,05$) і 50,4% ($P < 0,05$) проти показників інтактної групи морських свинок (Рис.4.1), що дає підставу стверджувати про пригнічення антиоксидантного захисту. Аналогічний напрям змін встановлено під час дослідження рівня каталази в тимусі.

Таблиця 4.3

Активність супероксиддисмутази в тимусі морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма дослідження	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,486 \pm 0,08$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$1,05 \pm 0,41$ $P < 0,05$
	44	22	$0,3 \pm 0,02$ $P < 0,05$
	54	22	$0,232 \pm 0,022$ $P < 0,05$
	64	22	$0,241 \pm 0,024$ $P < 0,05$

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

Так, на 34-у добу АА (табл.4.4) виявлено підвищення її активності на 89,7% ($P < 0,05$), а на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї експериментальної моделі хвороби спостерігається суттєве зниження рівня КТ на 44,0% ($P < 0,05$), 52,0% ($P < 0,05$) і 51,4% ($P < 0,05$) при порівнянні з контролем, що вказує на виснаження АОС (Рис.4.1).

Ранній період формування АА (на 34-у добу) характеризується підвищенням активності пероксидази в тимусі на 148,5% ($P < 0,05$) проти контрольних величин (табл.4.5), а далі на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї імунотоксичної патології відбуваються зворотні зміни активності ПО, яка поступово знижується відповідно на 33,2% ($P < 0,05$), 47,9% ($P < 0,05$) і 59,1% ($P < 0,05$) при порівнянні з інтактною групою морських свинок (Рис.4.1).

Таблиця 4.4

Активність каталази в тимусі морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$1,607 \pm 0,215$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$3,05 \pm 0,44$ $P < 0,05$
	44	22	$0,9 \pm 0,06$ $P < 0,05$
	54	22	$0,77 \pm 0,07$ $P < 0,05$
	64	22	$0,78 \pm 0,07$ $P < 0,05$

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

Таблиця 4.5

Активність пероксидази в тимусі морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	Пероксидаза в од/мг
Інтактні тварини. Контроль		20	$5,483 \pm 0,323$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$13,63 \pm 0,75$ $P < 0,05$
	44	22	$3,66 \pm 0,21$ $P < 0,05$
	54	22	$2,855 \pm 0,241$ $P < 0,05$
	64	22	$2,241 \pm 0,240$ $P < 0,05$

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

Таблиця 4.6

Активність церулоплазміну в тимусі морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ЦП в мг/л
Інтактні тварини. Контроль		20	$13,913 \pm 0,825$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$23,09 \pm 1,42$ $P < 0,05$
	44	22	$9,67 \pm 0,84$ $P < 0,05$
	54	22	$7,69 \pm 0,7$ $P < 0,05$
	64	22	$9,62 \pm 0,72$ $P < 0,05$

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

Вивчення активності церулоплазміну в динаміці розвитку алергічного альвеоліту спочатку показало (на 34-у добу) його зростання в тимусі на 65,9% ($P < 0,05$), а пізніше встановлено навпаки – зниження ЦП на 44-у, 54-у і 64-у доби (Рис.4.1) відповідно на 30,4% ($P < 0,05$), 44,7% ($P < 0,05$) і 30,8% ($P < 0,05$) проти показників контролю (табл.4.6).

Таким чином, дослідження окремих компонентів прооксидантної та АОС в тимусі в динаміці розвитку АА дозволило виявити надмірне утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів та виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи, особливо у пізній період експерименту, що свідчить про суттєве порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем.

4.2. Вплив тіотриазоліну на активність ферментів антиоксидантного захисту та рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у тимусі за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Таблиця 4.7

Вплив препарату тіотриазоліну на вміст в тимусі дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма дослідження		Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,019 \pm 0,002$	$0,091 \pm 0,008$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$0,094 \pm 0,003$ $P < 0,05$	$0,492 \pm 0,072$ $P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$0,058 \pm 0,002$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	$0,16 \pm 0,04$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

В експерименті за умов формування алергічного альвеоліту (табл.4.7) встановлено підвищення вмісту ДК і МДА в тимусі відповідно на 394,7% ($P < 0,05$) і 440,6% ($P < 0,05$) (Рис.4.2) при порівнянні з контрольними величинами до лікування, що вказує на стимуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів. Застосування препарату тіотриазоліну викликає зниження рівня ДК на 38,3% ($P < 0,05$) і МДА на 67,4% ($P < 0,05$) проти групи морських свинок з АА, яким не вводився цей лікарський середник (табл.4.7; Рис.4.2).

Таблиця 4.8

Вплив препарату тіотриазоліну на активність СОД і КТ у тимусі самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма дослідження		Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,486 \pm 0,082$	$1,607 \pm 0,215$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$0,241 \pm 0,024$ $P < 0,05$	$0,78 \pm 0,07$ $P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$0,319 \pm 0,04$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	$0,891 \pm 0,054$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Дослідження активності СОД і КТ (табл.4.8) в тимусі при АА показало зниження їх відповідно на 50,4% ($P < 0,05$) і 51,4% ($P < 0,05$) при порівнянні з інтактною групою тварин, а після застосування препарату (табл.4.8) тіотриазоліну зросла активність СОД на 32,3% ($P < 0,05$) і КТ лише на 14,2% ($P < 0,05$) проти морських свинок з цією імунотоксичною патологією, що не піддавалися дії даного препарату.

Визначення активності пероксидази і церулоплазміну в тимусі дало можливість виявити суттєве їх зниження відповідно на 59,1% ($P < 0,05$) і 48,1% ($P < 0,05$) при порівнянні з величинами контрольної групи (табл.4.10; Рис.4.2).

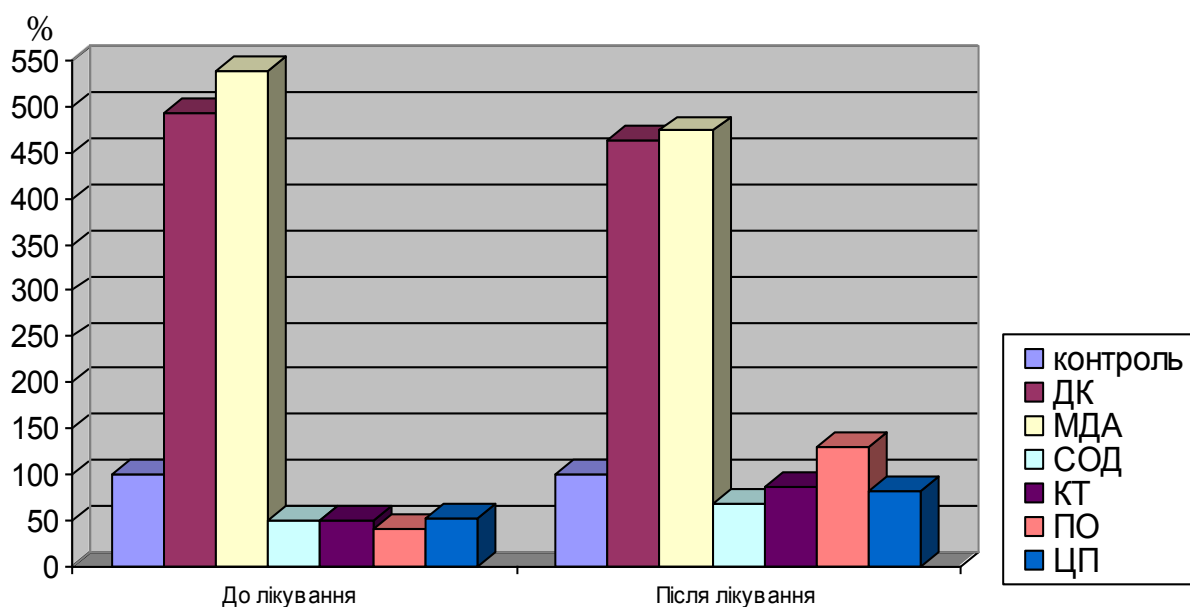


Рис.4.2. Дія тіотриазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в тимусі морських свинок при АА

Таблиця 4.9

Вплив препарату тіотриазоліну на активність пероксидази в тимусі самців при експериментальному алергічному альвеоліті (M±m, n=64)

Форма досліджу		Кількість тварин	Пероксидаза в од/мг	P
Інтактні тварини. Контроль		20	5,483 ± 0,323	
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	2,241 ± 0,240	P < 0,05
	Після лікування тіотриазоліном	22	4,299 ± 0,339	P < 0,05 P ₁ < 0,05

Примітки:

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

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

Таблиця 4.10

Вплив препарату тіотриазоліну на активність церулоплазміну в тимусі самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ЦП в мг/л	P
Інтактні тварини. Контроль		20	13,913 ± 0,825	
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	9,62 ± 0,72	P < 0,05
	Після лікування тіотриазоліном	22	14,598 ± 0,841	P < 0,05 P ₁ < 0,05

Примітки:

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

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

Використання препарату тіотриазоліну зумовило підвищення активності ПО на 91,8% (P < 0,05) і ЦП на 51,7% (P < 0,05) проти групи тварин з АА, яким не вводили цей препарат, що свідчить про позитивний його вплив на зазначені показники (табл.4.10; Рис.4.2).

Отже, дослідження дії препарату тіотриазоліну на окремі показники прооксидантної і антиоксидантної систем в тимусі дозволило встановити його коригуючий антиоксидантний ефект на вміст ДК, МДА та активність СОД, КТ, ПО і ЦП.

ВИСНОВКИ

3. За умов розвитку експериментального АА встановлено поступове надмірне утворення продуктів ПОЛ – зростання ДК і МДА в тимусі.

4. Алергічний альвеоліт супроводжується зростанням активності СОД, КТ, ЦП і ПО в тимусі на 34-у добу експерименту, а надалі суттєвим їх зниженням, особливо в пізній період його розвитку.

5. Застосування препарату тіотриазоліну спричиняє зниження вмісту ДК і МДА та зростання активності СОД, КТ, ЦП і ПО в тимусі, що вказує на його коригуючий антиоксидантний вплив.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в наукових працях [37, 132].

1. Регеда М.С. Зміни функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у тимусі морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазоліном / М.С.Регеда, В.Й.Кресюн, С.Б.Добрянський // Досягнення біології та медицини. – 2010. – №2 (16). – С 17-19

2. Добрянський С.Б. Активність супероксиддисмутази в тимусі морських свинок за умов розвитку алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – №2. – С. 123

РОЗДІЛ 5

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В СЕЛЕЗІНЦІ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

У п'ятому розділі дисертації висвітлюються питання, які пов'язані із змінами функціонального стану прооксидантної, що визначали за вмістом ДК і МДА та антиоксидантної системи – оцінювали за активністю СОД, КТ, ЦП, ПО на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування алергічного альвеоліту до та після застосування препарату тіотриазоліну.

Одержані результати подані в таблицях 5.1-5.10 і рисунках 5.1-5.2.

5.1. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у селезінці на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту

Вивчення вмісту ДК в селезінці морських свинок в ранній період експериментальної моделі хвороби (34-а і 44-а доби) дало можливість виявити їх підвищення відповідно на 63,0% ($P<0,05$) і 37,6% ($P<0,05$) (табл.5.1), а в пізній період (54-а і 64-а доби) їх рівень зазнавав ще більшого зростання на 43,0% ($P<0,05$) і 46,5% ($P<0,05$) в порівнянні з тваринами інтактної групи, що свідчить про інтенсивне утворення продуктів ліпопероксидації (Рис.5.1).

Дослідження іншого показника, який характеризує стан прооксидантної системи – МДА показало його поступове підвищення в селезінці в залежності від тривалості дії антигенного фактора. Так, на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби АА спостерігалось зростання вмісту МДА відповідно на 23,6% ($P<0,05$), 25,0% ($P<0,05$), 28,6% ($P<0,05$) і 34,9% ($P<0,05$) проти

контрольних величин, що вказує на активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів (табл.5.2; Рис.5.1).

Таблиця 5.1

Вміст дієнових кон'югатів у селезінці морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,279 \pm 0,026$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$0,455 \pm 0,022$ $P < 0,05$
	44	22	$0,384 \pm 0,018$ $P < 0,05$
	54	22	$0,399 \pm 0,037$ $P < 0,05$
	64	22	$0,409 \pm 0,031$ $P < 0,05$

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

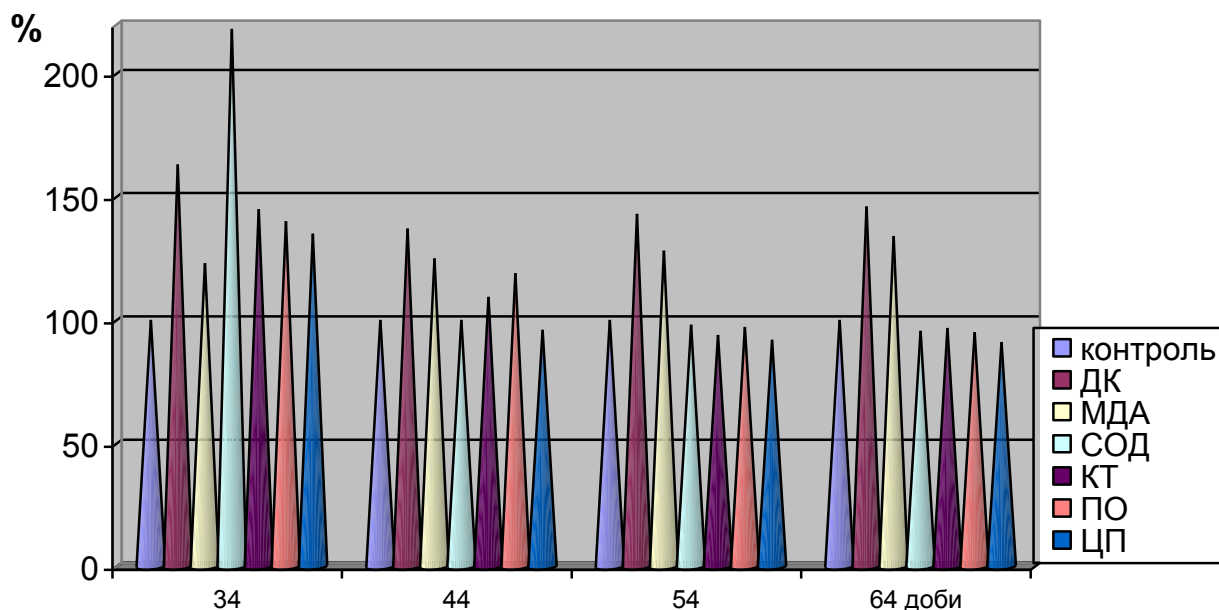


Рис. 5.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у селезінці морських свинок в різні періоди формування АА (в % від контролю)

Таблиця 5.2

Вміст малонового діальдегіду в селезінці морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,283 \pm 0,023$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$0,35 \pm 0,018$ $P < 0,05$
	44	22	$0,354 \pm 0,024$ $P < 0,05$
	54	22	$0,364 \pm 0,028$ $P < 0,05$
	64	22	$0,382 \pm 0,035$ $P < 0,05$

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

Результати проведених досліджень показали, що в ранньому періоді, який охоплює 34-у добу АА, відбувається зростання активності СОД на 118,9% ($P < 0,05$) і вона не зазнає змін на 44-у добу, її показники знаходяться на рівні контролю, а далі відбувається незначне зниження активності СОД на 1,9% ($P < 0,05$) і 4,47% ($P < 0,05$) в селезінці відповідно на 54-у і 64-у доби експерименту проти інтактної групи морських свинок (табл.5.3; Рис.5.1).

Визначення активності іншого ферменту АОС – каталази в селезінці в ранній період формування АА (на 34-у і 44-у доби) дало змогу встановити підвищення її відповідно на 45,8% ($P < 0,05$) і 9,3% ($P < 0,05$). Далі на 54-у і 64-у доби цієї імунокомплексної патології виявлено зниження активності КТ відповідно на 6,1% ($P < 0,05$) і 3,1% ($P < 0,05$) в порівнянні з

величинами контролю (табл.5.4; Рис.5.1), що свідчить про стимуляцію АОС спочатку, а пізніше її виснаження.

Таблиця 5.3

Активність супероксиддисмутази в селезінці морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,358 \pm 0,034$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$0,784 \pm 0,069$ $P < 0,05$
	44	22	$0,358 \pm 0,034$ $P > 0,05$
	54	22	$0,351 \pm 0,033$ $P < 0,05$
	64	22	$0,342 \pm 0,031$ $P < 0,05$

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

Нами в експерименті встановлено, що активність пероксидази в селезінці теж зазнавала достовірних змін за умови формування АА. Вона в ранньому періоді зростала (на 34-у і 44- у доби) на 40,8% ($P < 0,05$) і 19,2% ($P < 0,05$), а починаючи з 54-ої доби і далі на 64-у добу дещо була зниженою на 2,9% ($P < 0,05$) і 5,0% ($P < 0,05$) відповідно проти показників інтактних морських свинок (табл.5.5; Рис.5.1).

Дослідження активності церулоплазміну в селезінці в різні періоди розвитку АА дало можливість виявити наступні зміни. Так, на 34-у добу експерименту активність ЦП зростала на 35,0% ($P < 0,05$), а потім на 44-у, 54-у і 64-у доби формування цієї експериментальної моделі хвороби

спостерігалось зниження її активності відповідно на 4,2% ($P<0,05$), 8,8% ($P<0,05$) і 9,0% ($P<0,05$) при порівнянні з контролем (табл.5.6; Рис.5.1).

Таблиця 5.4

Активність каталази в селезінці морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M\pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$6,622 \pm 0,462$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$9,66 \pm 0,67$ $P<0,05$
	44	22	$7,239 \pm 0,632$ $P<0,05$
	54	22	$6,212 \pm 0,513$ $P<0,05$
	64	22	$6,412 \pm 0,461$ $P<0,05$

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

Таблиця 5.5

Активність пероксидази в селезінці морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M\pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	Пероксидаза в од/мг
Інтактні тварини. Контроль		20	$7,491 \pm 0,638$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$10,55 \pm 0,95$ $P<0,05$
	44	22	$8,935 \pm 0,866$ $P<0,05$
	54	22	$7,273 \pm 0,682$ $P<0,05$
	64	22	$7,112 \pm 0,615$ $P<0,05$

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

Таблиця 5.6

Активність церулоплазміну в селезінці морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ЦП в мг/л
Інтактні тварини. Контроль		20	15,519 ± 1,052
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	20,958 ± 1,846 P<0,05
	44	22	14,867 ± 1,172 P<0,05
	54	22	14,154 ± 0,935 P<0,05
	64	22	14,12 ± 0,94 P<0,05

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

Таким чином, вивчення вмісту ДК і МДА та активності СОД, КТ, ПО і ЦП в селезінці показало поступове інтенсивне утворення продуктів ПОЛ. В ранній період спостерігалась активізація, а в пізній період пригнічення активності ферментів, що свідчить про суттєві зрушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем за умов розвитку алергічного альвеоліту.

5.2. Вплив тіотриазоліну на активність ферментів антиоксидантного захисту та рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у селезінці за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту

При алергічному альвеоліті встановлено зростання вмісту ДК і МДА в селезінці на 46,5% ($P<0,05$) і 34,9% ($P<0,05$) в порівнянні з показниками контролю (табл.5.7; Рис.5.2). Застосування тіотриазоліну призводить до зниження рівня ДК і МДА відповідно на 28,8% ($P<0,05$) і 21,2% ($P<0,05$) проти групи морських свинок, які не піддавалися впливу цього препарату (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Вплив препарату тіотриазоліну на вміст в селезінці дієвих кон'югатів та малонового діальдегіду самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M\pm m$, $n=64$)

Форма дослідження		Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,279\pm 0,026$	$0,283\pm 0,023$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$0,409\pm 0,031$ $P<0,05$	$0,382\pm 0,035$ $P<0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$0,291\pm 0,192$ $P<0,05$ $P_1<0,05$	$0,301\pm 0,023$ $P<0,05$ $P_1<0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Виявлено при алергічному альвеоліті зниження активності СОД і каталази в селезінці на 4,4% ($P<0,05$) і 3,1% ($P<0,05$) в порівнянні з інтактною групою тварин до лікування (табл.5.8).

Таблиця 5.8

Вплив препарату тіотриазоліну на активність СОД і КТ у селезінці самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма досліджу		Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,358 \pm 0,034$	$6,622 \pm 0,462$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$0,342 \pm 0,031$ $P < 0,05$	$6,412 \pm 0,461$ $P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$0,353 \pm 0,034$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$	$6,52 \pm 0,47$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Використання тіотриазоліну тварин з експериментальною моделлю хвороби спричиняє підвищення активності СОД і каталази відповідно на 3,2% ($P < 0,05$) і 1,6% ($P < 0,05$) проти морських свинок, яким не вводили цей препарат (табл.5.8; Рис.5.2).

Дослідження пероксидази в селезінці (табл.5.9) показало зниження її на 7,1% ($P < 0,05$) при АА порівняно з контролем, що свідчить про пригнічення антиоксидантної системи.

Застосування тіотриазоліну тваринам з АА впродовж 10 днів внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг маси призвело до підвищення активності ПО на 3,3% ($P < 0,05$) проти групи морських свинок, які не піддавалися дії цього антиоксиданту (табл.5.9), що свідчить про його коригуючий вплив на зазначений показник.

Таблиця 5.9

Вплив препарату тіотриазоліну на активність пероксидази в селезінці самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма досліджу		Кількість тварин	Пероксидаза в од/мг	P
Інтактні тварини. Контроль		20	$7,491 \pm 0,638$	
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$7,112 \pm 0,615$	$P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$7,35 \pm 0,67$	$P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

В експерименті встановлено зниження активності церулоплазміну в селезінці на 9,0% ($P < 0,05$) при АА в порівнянні з контрольними величинами (табл.5.10; Рис.5.2), що вказує на незначне пригнічення антиоксидантної системи.

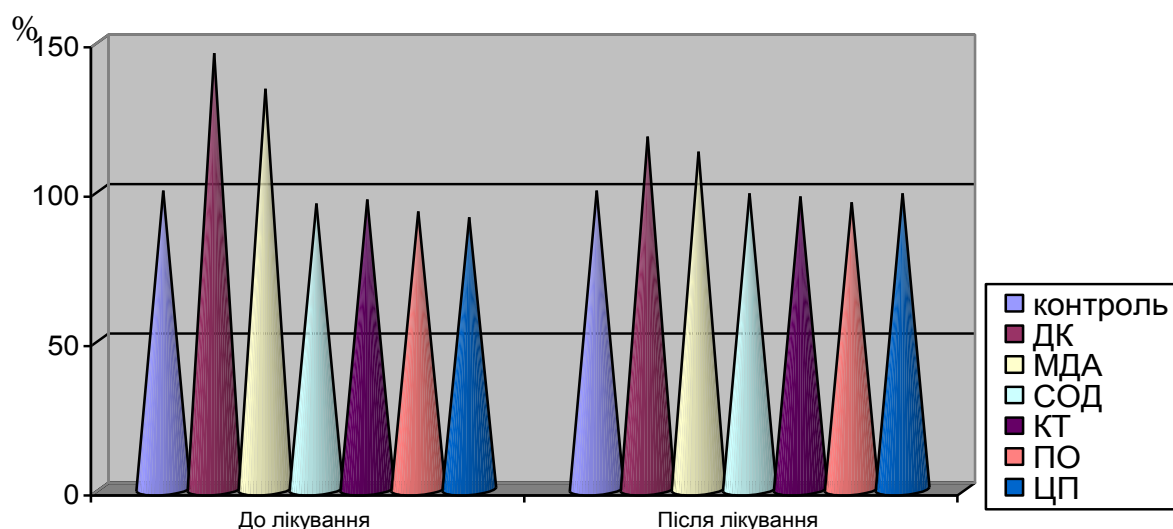


Рис.5.2. Дія тіотриазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в селезінці морських свинок при АА

Використання тіотриазоліну морським свинкам з АА дало можливість підвищити активність ЦП на 8,2% ($P < 0,05$) проти групи тварин, яким не вводився цей препарат, що свідчить про коригуючий антиоксидантний ефект (табл.5.10; Рис.5.2).

Таблиця 5.10

Вплив препарату тіотриазоліну на активність церулоплазміну в селезінці самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма дослідю		Кількість тварин	ЦП в мг/л	P
Інтактні тварини. Контроль		20	15,519 ± 1,052	
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	14,12 ± 0,94	$P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	15,29 ± 1,06	$P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Таким чином, підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок про те, що застосування препарату тіотриазоліну спричиняє позитивний вплив на активність ферментів антиоксидантної системи за умов розвитку АА.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується поступовим наростанням продуктів ПОЛ в селезінці в залежності від тривалості дії антигенного фактора.

2. Встановлено при АА пригнічення антиоксидантної системи, яке виявлялося за допомогою зниження активності СОД, КТ, ПО і ЦП в селезінці.
3. Застосування тіотриазоліну призводить до зниження вмісту ДК і МДА та підвищення активності ферментів АОС, що свідчить про антиоксидантну дію цього препарату на зазначені показники при алергічному альвеоліті.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в наукових працях [36, 79].

1. Кресюн В.Й. Роль порушень функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в селезінці морських свинок у патогенезі алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном / В.Й.Кресюн, С.Б.Добрянський, М.С.Регада // Одеський медичний журнал. – 2010, №6 (122). – С 37-39.
2. Добрянський С.Б. Активність каталази в селезінці морських свинок за умов розвитку алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // X-і читання ім.В.В.Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (26-27 травня 2011 року). – Одеса, 2011. – С.49

РОЗДІЛ 6

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ
ВУЗЛАХ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ
ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

У шостому розділі дисертації розглядаються питання, які стосуються вивчення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в мезентеріальних лімфатичних вузлах тварин за умов розвитку алергічного альвеоліту до та після використання АО тіотриазоліну. Показниками, що характеризували стан ПОЛ були – ДК і МДА, а антиоксидантної системи – СОД, КТ, ПО і ЦП, як визначали в інтактних морських свинок, при АА на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби до та після застосування препарату тіотриазоліну.

Одержані результати подані в таблицях 6.1-6.10 і рисунках 6.1-6.2.

6.1. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у мезентеріальних лімфатичних вузлах на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту

У цьому підрозділі дисертації досліджували вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і стан ферментативної ланки антиоксидантної системи за допомогою визначення активності СОД, каталази, пероксидази і церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах в динаміці формування алергічного альвеоліту до лікування. На 34-у добу розвитку цієї імунотоксичної патології достовірних змін щодо вмісту ДК не виявлено, його показники знаходилися на рівні контрольних величин.

Пізніше, на 44-у добу АА спостерігалось зростання рівня ДК на 73,3% ($P<0,05$), а на 54-у і 64-у доби формування АА спостерігалось подальше його підвищення відповідно на 77,6% ($P<0,05$), 85,7% ($P<0,05$) проти групи інтактних тварин (табл.6.1; Рис.6.1), що свідчить про стимуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів, особливо в пізній період експериментальної моделі хвороби.

Таблиця 6.1

Вміст дієнових кон'югатів у мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M\pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,21 \pm 0,01$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$0,254 \pm 0,041$ $P>0,05$
	44	22	$0,364 \pm 0,032$ $P<0,05$
	54	22	$0,373 \pm 0,034$ $P<0,05$
	64	22	$0,39 \pm 0,06$ $P<0,05$

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

Результати досліджень показали, що вміст МДА в мезентеріальних лімфатичних вузлах зростав на 14,7% ($P<0,05$) на 44-у добу АА і залишався стабільно високим на 14,7% ($P<0,05$) у пізній період формування алергічного альвеоліту (на 54-у і 64-у доби), що вказує на прискорення процесів ліпопероксидації (табл.6.2; Рис.6.1). Водночас показники МДА не зазнавали

змін на 34-у добу експерименту – вони знаходилися на рівні контролю (табл.6.2).

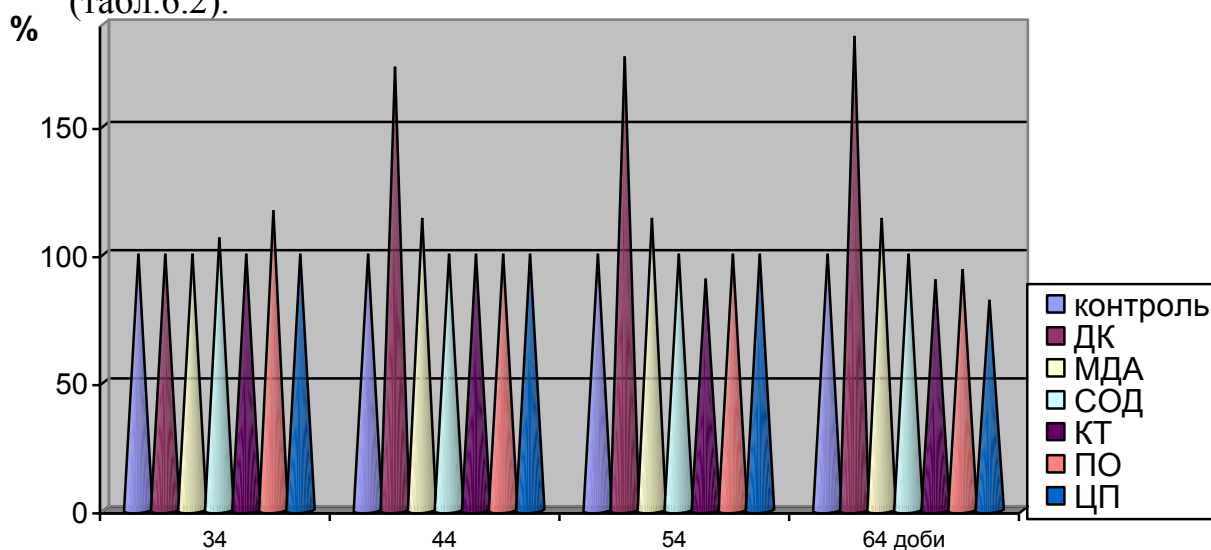


Рис. 6.1. Функціональний стан прооксидантної і АОС в мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок в різні періоди розвитку АА (в % від контролю)

Таблиця 6.2

Вміст малонового діальдегіду в мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма дослідю	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контрoль		20	$0,34 \pm 0,02$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$0,36 \pm 0,09$ $P > 0,05$
	44	22	$0,39 \pm 0,04$ $P < 0,05$
	54	22	$0,391 \pm 0,044$ $P < 0,05$
	64	22	$0,39 \pm 0,04$ $P < 0,05$

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

Таблиця 6.3

Активність супероксиддисмутази в мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,31 \pm 0,02$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$0,33 \pm 0,02$ $P < 0,05$
	44	22	$0,31 \pm 0,02$ $P > 0,05$
	54	22	$0,31 \pm 0,02$ $P > 0,05$
	64	22	$0,31 \pm 0,02$ $P > 0,05$

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

Визначення активності СОД в мезентеріальних лімфатичних вузлах в ранній період формування АА (на 34-у добу) виявило незначне її зростання на 6,4% ($P < 0,05$) (табл.6.3; Рис.6.1), а надалі цей фермент не змінювався впродовж 44-ої, 54-ої і 64-ої діб розвитку цієї експериментальної моделі хвороби в порівнянні з першою групою морських свинок. Одержані дані дозволяють зробити висновок про те, що навіть неодноразове введення антигену не може вплинути на зрушення активності СОД в мезентеріальних лімфатичних вузлах за умов формування алергічного альвеоліту.

Дослідження наступного ферменту АОС – каталази в ранній період (на 34-у і 44-у доби) алергічного альвеоліту в мезентеріальних лімфатичних

вузлах встановило, що активність КТ не зазнає достовірних змін, вона не відрізнялася від величин інтактних тварин (табл.6.4; Рис.6.1). Водночас пізній період (54-а і 64-а доби) формування цієї імунокомплексної патології супроводжувався незначним зниженням її активності відповідно на 9,7% ($P<0,05$) і 10,8% ($P<0,05$) проти контролю (табл.6.4).

Таблиця 6.4

Активність каталази в мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту (M±m, n=108)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	9,2±0,5
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	9,6±0,5 $P>0,05$
	44	22	9,3±0,5 $P>0,05$
	54	22	8,3±0,2 $P<0,05$
	64	22	8,2±0,2 $P<0,05$

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

Отже, отримані результати дозволяють стверджувати, що активність КТ в мезентеріальних лімфовузлах є більш чутливим показником, особливо в пізній етап розвитку АА, ніж активність СОД, яка достовірно не змінювалася в порівнянні з контролем.

Таблиця 6.5

Активність пероксидази в мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту

($M \pm m$, n=108)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	Пероксидаза в од/мг
Інтактні тварини. Контроль		20	$9,7 \pm 0,7$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$11,4 \pm 0,9$ $P < 0,05$
	44	22	$9,4 \pm 0,7$ $P > 0,05$
	54	22	$9,3 \pm 0,7$ $P > 0,05$
	64	22	$9,1 \pm 0,7$ $P < 0,05$

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

Вивчення активності пероксидази в мезентеріальних лімфатичних вузлах на 34-у добу експерименту показало її зростання відповідно на 17,5% ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл.6.5; Рис.6.1), проте далі на 44-у і 54-у доби АА цей показник знаходився на рівні величин інтактних морських свинок і зазнавав незначних змін лише на 64-у добу алергічного альвеоліту – активність ПО дещо знижувалася на 6,1% ($P < 0,05$) проти першої групи тварин.

Важливим ферментом, який доповнює характеристику інших, попередньо нами досліджених, є церулоплазмін, за допомогою якого можна мати певне уявлення про зміни антиоксидантної системи. Результати наших

досліджень показали, що активність ЦП в мезентеріальних лімфатичних вузлах не змінювалася як в ранній період алергічного альвеоліту (34-а і 44-а доби), так і на початку пізнього (54-а доба) і лише на 64-у добу експерименту спостерігається незначне її зниження на 8,2% ($P < 0,05$) при порівнянні з першою групою морських свинок (табл.6.6; Рис.6.1).

Таблиця 6.6

Активність церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту (M±m, n=108)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ЦП в мг/л
Інтактні тварини. Контроль		20	13,4±0,8
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	13,5±0,8 $P > 0,05$
	44	22	13,3±0,8 $P > 0,05$
	54	22	13,2±0,8 $P > 0,05$
	64	22	12,3±0,7 $P < 0,05$

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

Таким чином, вивчення окремих показників ПОЛ – ДК і МДА та активності ферментів АОС – каталази, СОД, ПО і ЦП в мезентеріальних лімфатичних вузлах дало можливість виявити дещо менш суттєві зрушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем, ніж під час дослідження їх в центральних імунокомпетентних органах, зокрема, в

кістковому мозку і тимусі за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту, що описані в 3 і 4 розділах дисертації.

6.2. Вплив тіотриазоліну на активність ферментів антиоксидантного захисту та рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у мезентеріальних лімфатичних вузлах за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Важливим виявився другий підрозділ шостого розділу дисертації, де з'ясовано дію тіотриазоліну на окремі показники прооксидантної і антиоксидантної систем в мезентеріальних лімфатичних вузлах при алергічному альвеоліті.

Таблиця 6.7

Вплив препарату тіотриазоліну на вміст в мезентеріальних лімфатичних вузлах дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма дослідження		Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,21 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,02$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$0,39 \pm 0,06$ $P < 0,05$	$0,39 \pm 0,04$ $P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$0,276 \pm 0,01$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	$0,357 \pm 0,02$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Встановлено в експерименті зростання рівня ДК на 85,7% ($P<0,05$) і МДА на 14,7% ($P<0,05$) в мезентеріальних лімфатичних вузлах при АА до лікування в порівнянні з контролем (табл.6.7; Рис.6.2), що вказує на посилення процесів перекисного окиснення ліпідів.

Застосування препарату тіотриазоліну призводило до зниження вмісту ДК і МДА в мезентеріальних лімфатичних вузлах відповідно на 29,2% ($P<0,05$) і 8,4% ($P<0,05$) проти групи морських свинок з цією імунокомплексною патологією, яким не вводився цей антиоксидант (табл.6.7; Рис.6.2).

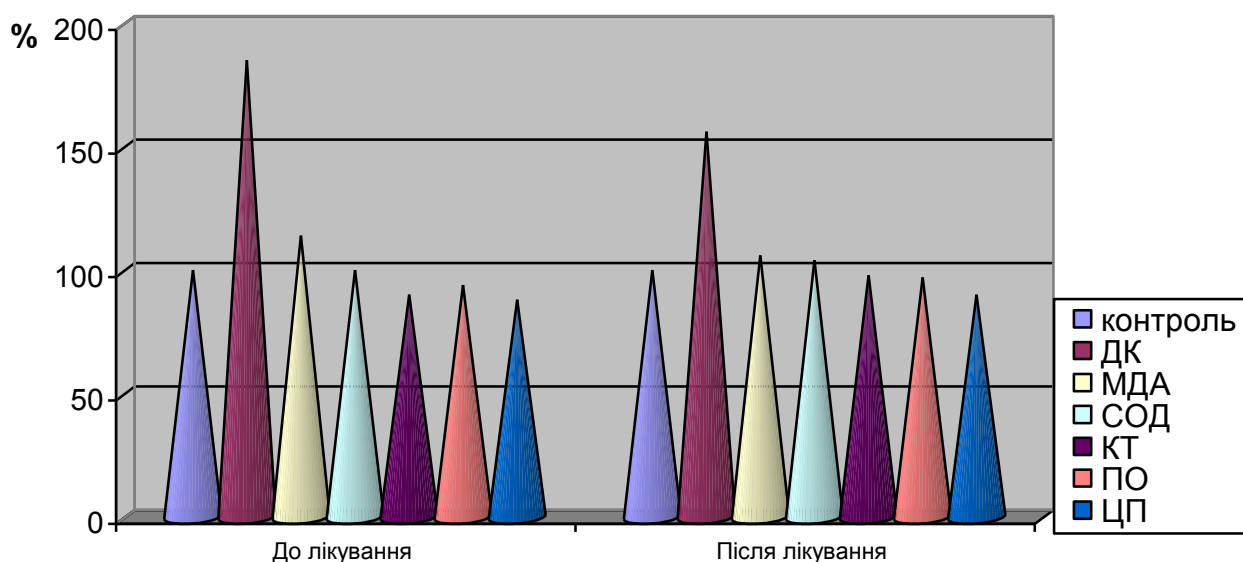


Рис.6.2. Вплив тіотриазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок при АА

Результати експериментальних досліджень показали, що за умов формування алергічного альвеоліту відбувається незначне зниження активності каталази на 10,8 % ($P<0,05$) і достовірно не змінюється активність СОД в мезентеріальних лімфатичних вузлах в порівнянні з показниками контролю (табл.6.8; Рис.6.2) до лікування.

Таблиця 6.8

Вплив препарату тіотриазоліну на активність СОД і КТ у мезентеріальних лімфатичних вузлах самців при експериментальному алергічному альвеоліті

($M \pm m$, n=64)

Форма дослідження		Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$0,31 \pm 0,02$	$9,2 \pm 0,5$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$0,31 \pm 0,02$ $P > 0,05$	$8,2 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$0,31 \pm 0,02$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$	$8,89 \pm 0,2$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Використання тіотриазоліну зумовило позитивний вплив на активність каталази, яка зросла на 8,4% ($P < 0,05$) і цей антиоксидант не подіяв на активність СОД в мезентеріальних лімфатичних вузлах (табл.6.8; Рис.6.2), вона знаходилась на рівні групи морських свинок з АА, які не піддавалися впливу цього препарату.

Експериментальний алергічний альвеоліт характеризується незначним зниженням активності пероксидази на 6,1% ($P < 0,05$) в мезентеріальних лімфатичних вузлах проти величин контролю (табл.6.9; Рис.6.2), що свідчить про пригнічення антиоксидантної системи.

Призначення тваринам з АА препарату тіотриазоліну в дозі 100 мг/кг маси впродовж 10 днів спричинило незначне підвищення активності

пероксидази в мезентеріальних лімфатичних вузлах на 3,5% ($P < 0,05$) в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися впливу цього антиоксиданту, що свідчить про його позитивну дію на зазначений фермент (табл.6.9; Рис.6.2).

Таблиця 6.9

Вплив препарату тіотриазоліну на активність пероксидази в мезентеріальних лімфатичних вузлах самців при експериментальному алергічному альвеоліті
($M \pm m, n=64$)

Форма досліджу		Кількість тварин	Пероксидаза в од/мг	P
Інтактні тварини. Контроль		20	$9,7 \pm 0,7$	
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$9,1 \pm 0,7$	$P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$9,42 \pm 0,7$	$P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

За умов формування алергічного альвеоліту виявлено зниження активності церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах на 8,2% ($P < 0,05$) проти першої групи морських свинок (табл.6.10; Рис.6.2), що дає основу говорити про незначне пригнічення антиоксидантного захисту.

Застосування тіотриазоліну призводило до підвищення активності церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах на 8,1% ($P < 0,05$) при порівнянні з групою морських свинок, яким не вводили цей препарат, що свідчить про його антиоксидантну дію на цей показник (табл.6.10; Рис.6.2).

Таблиця 6.10

Вплив препарату тіотриазоліну на активність церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ЦП в мг/л	P
Інтактні тварини. Контроль		20	13,4 ± 0,8	
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	12,3 ± 0,7	P < 0,05
	Після лікування тіотриазоліном	22	13,3 ± 0,8	P > 0,05 P ₁ < 0,05

Примітки:

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

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

Отже, як показують наші дослідження, препарат тіотриазолін викликає позитивний коригуючий вплив на показники прооксидантної системи – ДК і МДА і антиоксидантної системи – активність каталази, пероксидази і церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах при алергічному альвеоліті.

ВИСНОВКИ

1. За умов формування алергічного альвеоліту активізуються процеси перекисного окиснення ліпідів – зростає вміст ДК, МДА в мезентеріальних лімфатичних вузлах.

2. Встановлено у пізній період розвитку АА незначне пригнічення АОС – зниження активності КТ, ПО і ЦП в мезентеріальних лімфатичних вузлах.

3. Виявлено коригуючий антиоксидантний вплив препарату тіотриазоліну на показники прооксидантної системи – знижується рівень ДК і МДА, та АОС – підвищується активність КТ, ЦП, ПО в мезентеріальних лімфатичних вузлах при АА.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в наукових працях [35, 133].

1.Регеда М.С. Зміни функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної ситсем в мезентеріальних лімфатичних вузлах мурчаків в динаміці формування алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазоліном / М.С.Регеда, С.Б.Добрянський, О.А.Ковалишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2011. – Т.9, №2. – С 88-91

2. Добрянський С.Б. Вміст дієнових конюгатів в мезентеріальних лімфатичних вузлах за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – Луганська, 2010. – Т.5, №2. – С. 14

РОЗДІЛ 7

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Для характеристики функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи при експериментальному алергічному альвеоліті визначали рівень ДК, МДА, активність СОД, каталази, ПО і ЦП в крові в різні періоди його формування до та після лікування антиоксидантом тіотриазоліном.

Одержані результати подані в таблицях 7.1-7.10 і рисунках 7.1-7.2.

7.1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в крові на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку алергічного альвеоліту

Дослідження показників прооксидантної системи у другій і третій групі морських свинок в ранній період (на 34-у і 44-у доби) АА виявило зміни ДК, які зростали в крові відповідно на 25,0% ($P<0,05$) і 28,1% ($P<0,05$) проти контрольних величин. Пізніше на 54-у і 64-у доби експерименту спостерігалось подальше підвищення вмісту ДК у крові відповідно на 43,7% ($P<0,05$) і 40,6% ($P<0,05$) в порівнянні з першою групою тварин (табл.7.1; Рис.7.1).

Одержані дані свідчать про інтенсивне утворення продуктів ліпопероксидації за умов розвитку АА.

У морських свинок на 34-у добу цієї експериментальної моделі хвороби встановлено зростання вмісту МДА в крові на 9,5% ($P<0,05$) і на такому ж рівні цей показник утримується на 44-у добу АА (табл.7.2; Рис.7.1).

Пізніше (на 54-у і 64-у доби експерименту) відбувається поступове його підвищення в крові відповідно на 14,2% ($P<0,05$) і 16,6% ($P<0,05$) проти інтактної групи тварин, що вказує на активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів при алергічному альвеоліті.

Таблиця 7.1

Вміст дієнових кон'югатів у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M\pm m$, $n=108$)

Форма дослідження	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$3,2\pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$4,0\pm 0,1$ $P<0,05$
	44	22	$4,1\pm 0,1$ $P<0,05$
	54	22	$4,6\pm 0,1$ $P<0,05$
	64	22	$4,5\pm 0,1$ $P<0,05$

Примітка. Р – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з

результатами у контрольній групі.

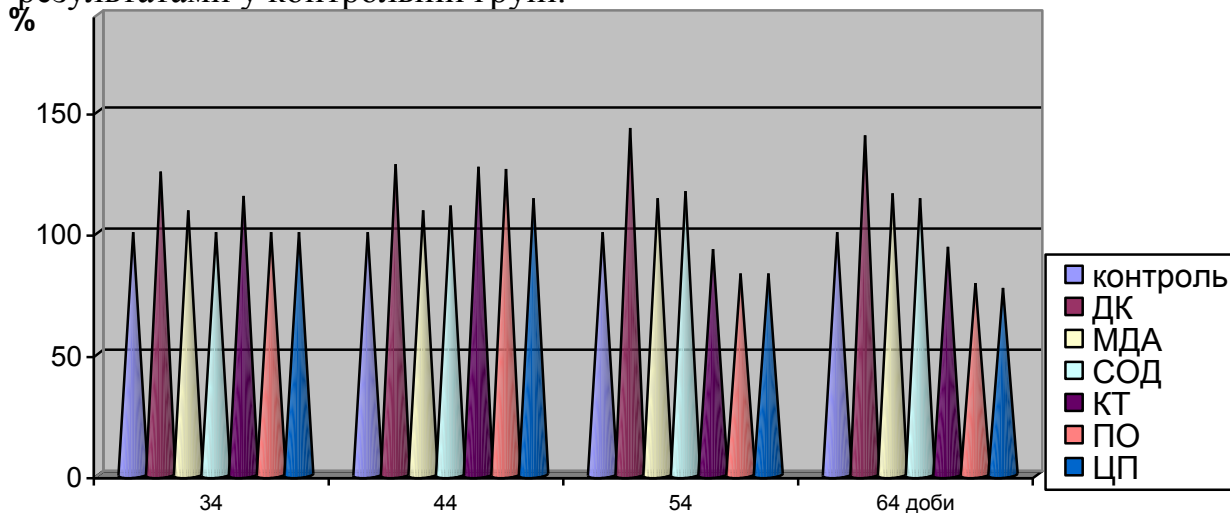


Рис. 7.1. Функціональний стан прооксидантної і АОС в крові морських свинок в різні періоди розвитку АА (в % від контролю)

Таблиця 7.2

Вміст малонового діальдегіду в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма дослідження	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$4,2 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$4,6 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	44	22	$4,6 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	54	22	$4,8 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	64	22	$4,9 \pm 0,1$ $P < 0,05$

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

Як видно з одержаних даних, що при експериментальному алергічному альвеоліті (на 34-у добу) активність СОД в крові не зазнавала достовірних змін, знаходилася на рівні контрольних величин (табл.7.3; Рис.7.1).

Пізніше на 44-у добу експерименту виявлено незначне її зростання на 11,0% ($P < 0,05$), а згодом в пізньому періоді (54-у і 64-у доби) формування АА спостерігається зниження активності СОД відповідно на 17,6% ($P < 0,05$) і 14,2% ($P < 0,05$), що дозволяє стверджувати про виснаження антиоксидантної системи.

Таблиця 7.3

Активність супероксиддисмутази в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$62,3 \pm 3,2$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$65,7 \pm 3,2$ $P > 0,05$
	44	22	$69,2 \pm 3,6$ $P < 0,05$
	54	22	$51,3 \pm 2,9$ $P < 0,05$
	64	22	$53,4 \pm 2,9$ $P < 0,05$

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

Дослідження активності каталази в крові в ранній період розвитку цієї імунотоксичної патології показало її поступове зростання на 15,3% ($P < 0,05$) і 27,8% ($P < 0,05$) відповідно на 34-у і 44-у доби експерименту в порівнянні з контролем (табл.7.4; Рис.7.1).

Далі на 54-у і 64-у доби АА виявлено зниження активності КТ в крові на 7,3% ($P < 0,05$) і 6,2% ($P < 0,05$) проти показників першої групи тварин (табл.7.4; Рис.7.1).

Отже, як видно з отриманих результатів, різні періоди розвитку АА суттєво впливають на активність ферментів антиоксидантної системи. Ранній період АА здебільшого супроводжується підвищенням активності ферментів, а пізній етап навпаки викликає зниження їх рівня в крові.

Таблиця 7.4

**Активність каталази в крові морських свинок в різні періоди розвитку
експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)**

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$17,6 \pm 1,0$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$20,3 \pm 1,4$ $P < 0,05$
	44	22	$22,5 \pm 1,4$ $P < 0,05$
	54	22	$16,3 \pm 0,9$ $P < 0,05$
	64	22	$16,5 \pm 0,9$ $P < 0,05$

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

Продовжуючи дослідження активності інших ферментів, зокрема пероксидази і церулоплазміну в крові, ми встановили, що вони не змінювалися на 34-у добу АА і знаходилися на рівні контрольних величин (табл.7.5; 7.6.; Рис.7.1). Пізніше на 44-у добу експерименту спостерігається підвищення активності пероксидази на 26,0% ($P < 0,05$), а на 54-у і 64-у доби АА виявлено незначне поступове її зниження в крові відповідно на 17,3% ($P < 0,05$) і 21,7% ($P < 0,05$) проти першої групи морських свинок (табл.7.5).

Визначення іншого ферменту – ЦП на 44-у добу, що охоплює ранній період формування АА, показало його зростання в крові на 14,7% ($P < 0,05$), а далі на 54-у і 64-у доби експерименту відбувається пригнічення активності церулоплазміну. Він знижується відповідно на 17,6% ($P < 0,05$) і 23,5% ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл.7.6; Рис.7.1), що дає

можливість стверджувати про зменшення антирадикального захисту за умов розвитку АА.

Таблиця 7.5

Активність пероксидази в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	Пероксидаза в од/мг
Інтактні тварини. Контроль		20	$2,3 \pm 0,2$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$2,2 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	44	22	$2,9 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	54	22	$1,9 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	64	22	$1,8 \pm 0,2$ $P < 0,05$

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

Таблиця 7.6

Активність церулоплазміну в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=108$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ЦП в мг/л
Інтактні тварини. Контроль		20	$3,4 \pm 0,2$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	34	22	$3,6 \pm 0,2$ $P > 0,05$
	44	22	$3,9 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	54	22	$2,8 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	64	22	$2,6 \pm 0,2$ $P < 0,05$

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

Таким чином, як видно з результатів дослідження, що різні періоди формування алергічного альвеоліту впливають по-різному. Так, ранній період АА зумовлює стимулювання процесів перекисного окиснення ліпідів і частково ферментативної активності антиоксидантної системи, а пізній період викликає подальшу активізацію процесів ліпопероксидації і зниження антирадикальних механізмів захисту.

7.2. Дія тіотриазоліну на активність ферментів антиоксидантного захисту та рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові за умов формування експериментального алергічного альвеоліту

Експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується підвищенням вмісту ДК і МДА в крові відповідно на 40,6% ($P < 0,05$) і 16,6% ($P < 0,05$) при порівнянні з контролем до лікування (табл.7.7; Рис.7.2).

Таблиця 7.7

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

($M \pm m$, n=64)

Форма дослідження		Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$3,2 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$4,5 \pm 0,1$ $P < 0,05$	$4,9 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$3,9 \pm 0,1$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	$4,1 \pm 0,1$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Застосування тіотриазоліну викликало зниження рівня ДК на 13,3% ($P<0,05$) і МДА в крові на 16,3% ($P<0,05$) проти групи морських свинок з АА, яким не вводився цей препарат (табл.7.7; Рис.7.2), що свідчить про його коригуючий антиоксидантний вплив на зазначені показники.

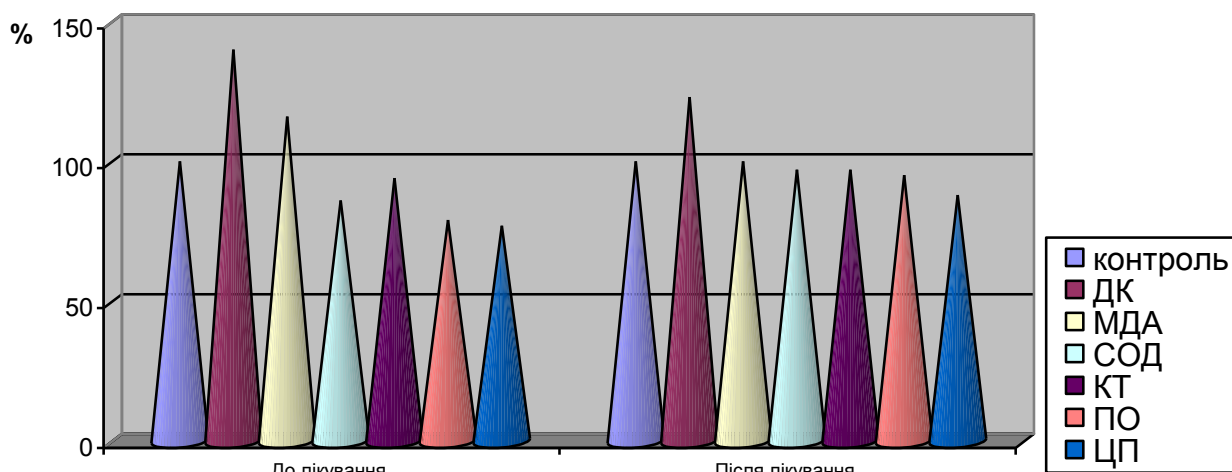


Рис.7.2. Вплив тіотриазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в крові морських свинок при АА

Таблиця 7.8

Вплив препарату тіотриазоліну на активність СОД і КТ у крові самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M\pm m$, $n=64$)

Форма дослідження		Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	$62,3 \pm 3,2$	$17,6 \pm 1,0$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$53,4 \pm 2,9$ $P<0,05$	$16,5 \pm 0,9$ $P<0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$58,3 \pm 2,9$ $P<0,05$ $P_1<0,05$	$17,0 \pm 0,9$ $P<0,05$ $P_1<0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

В експерименті встановлено, що за умов формування алергічного альвеоліту знижується активність СОД на 14,2% ($P < 0,05$) і каталази в крові на 6,2% ($P < 0,05$) при порівнянні з величинами контролю, що вказує на незначне пригнічення антиоксидантної системи (табл.7.8; Рис.7.2).

Призначення тваринам тіотриазоліну впродовж 10 днів призводило до підвищення активності СОД на 9,1% ($P < 0,05$) і каталази в крові лише на 3,0% ($P < 0,05$) проти групи морських свинок з АА, які не піддавалися впливу цього антиоксиданту (табл.7.8; Рис.7.2).

Виявлено, що при цій імунокомплексній патології відбувається зниження активності пероксидази на 21,7% ($P < 0,05$) і церулоплазміну на 23,5% ($P < 0,05$) у крові при порівнянні з показниками інтактної групи тварин (табл.7.9; 7.10; Рис.7.2).

Таблиця 7.9

Вплив препарату тіотриазоліну на активність пероксидази в крові самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма дослідження		Кількість тварин	Пероксидаза в од/мг	P
Інтактні тварини. Контроль		20	$2,3 \pm 0,2$	
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$1,8 \pm 0,2$	$P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$2,1 \pm 0,2$	$P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Одержані дані дозволяють стверджувати, що за умов формування експериментального алергічного альвеоліту виснажуються механізми захисту

антиоксидантної системи. Використання тіотриазоліну спричинило підвищення активності ПО на 16,6% ($P < 0,05$) і ЦП на 11,5% ($P < 0,05$) в крові в порівнянні (табл.7.9; 7.10; Рис.7.2) з групою тварин з алергічним альвеолітом, яким не призначали цей препарат, що вказує на його позитивний коригуючий вплив на показники досліджуваних ферментів.

Таблиця 7.10

Вплив препарату тіотриазоліну на активність церулоплазміну в крові самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=64$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ЦП в мг/л	P
Інтактні тварини. Контроль		20	$3,4 \pm 0,2$	
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	22	$2,6 \pm 0,2$	$P < 0,05$
	Після лікування тіотриазоліном	22	$2,9 \pm 0,2$	$P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

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

P_1 – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотриазоліном).

Таким чином, проведені комплексні біохімічні дослідження показників ліпопероксидації і окремих ферментів АОС в крові морських свинок дозволяють зробити висновок про те, що за умов розвитку цієї експериментальної моделі хвороби відбувається порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем, яке проявляється надмірним накопиченням продуктів ПОЛ (зростає рівень ДК і МДА в крові) і нездатністю антиоксидантної системи утилізувати їх з організму тварин (зниження активності СОД, КТ, ПО і ЦП в крові). Застосування препарату

тіотриазоліну викликало його коригуючий антиоксидантний вплив на зазначені показники при алергічному альвеоліті.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальний алергічний альвеоліт характеризується поступовим підвищенням ДК і МДА в крові в залежності від періодів його формування.

2. На 34-у добу АА не зазнають змін показники активності СОД, ПО і ЦП в крові, вони знаходилися на рівні контрольних величин.

3. У ранній період АА, який включає 44-у добу експерименту, спостерігається підвищення активності СОД, КТ, ПО і ЦП в крові.

4. Пізній період формування АА супроводжується пригніченням активності СОД, КТ, ПО і ЦП в крові.

5. Встановлено, що за умов застосування тіотриазоліну, зниження утворення продуктів ПОЛ і підвищення активності ферментів антиоксидантної системи.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в науковій статті [132].

1. Регеда М.С. Особливості змін функціонального стану проксидантної і антиоксидантної систем в крові мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазліном / М.С.Регеда, С.Б.Добрянський, Ю.І.Бондаренко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Т.8, №2. – с 54-56

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Екзогенний алергічний альвеоліт належить до групи інтерстиціальних захворювань легень [1, 6, 11, 26, 30, 48, 55]. Це захворювання вивчають профпатологи, алергологи, пульмонологи і терапевти [71, 81, 87, 91, 116]. Воно займає відносно невелику питому вагу в клініці внутрішніх хвороб [125, 130, 144]. З цією патологією не на достатньому рівні ознайомлені практичні лікарі. Крім цього, ЕАА характеризується такою клінічною картиною, яка подібна до пневмонії, бронхіту, туберкульозу легень, бронхіальної астми, гострих респіраторних вірусних захворювань [126, 127, 167, 168]. З літературних джерел відомо, що з кожним наступним роком збільшується кількість видів алергічного альвеоліту. В практичній діяльності пульмонолога, алерголога зустрічаються 40-60% випадків з гіпер- або гіподіагностикою цього захворювання [4, 42, 56, 114]. Виходячи з вищенаведеного слід зазначити, що поставити правильний діагноз практичному лікарю і, особливо на амбулаторному етапі обстеження таких хворих, є надзвичайно важко [162, 170, 173, 177].

Також описані випадки неправильної діагностики ЕАА і на госпітальному етапі дослідження таких пацієнтів. Тому, як видно з описаного матеріалу, для того, щоб своєчасно і правильно верифікувати діагноз, необхідно проводити цілий комплекс біохімічних і імунологічних досліджень крові, рентгенологічних обстежень органів грудної клітки, консультації алерголога і пульмонолога тощо, обов'язково при цьому враховувати дані професійного анамнезу, клінічних ознак і результати лікування [32, 41, 100, 169, 171].

Отже, діагностика екзогенного алергічного альвеоліту є складною і потребує використання сучасних методик та залучення при цьому висококваліфікованих спеціалістів.

Не менш складним і далеко не вивченим залишається на сьогодні патогенез цього захворювання. Нез'ясованими є питання, які стосуються ролі і особливостей порушень функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в імунокомпетентних органах (як в центральних, так і в периферичних) в механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби.

У плані корекції порушень прооксидантно-антиоксидантної системи є особливо перспективним напрямком застосування антиоксидантів. Зокрема, препарату тіотриазоліну, який має антиішемічні, мембраностабілізуючі, імуномодулюючі та антиоксидантні властивості [7, 14, 15, 18, 19, 24, 25]. Нами не знайдено жодної наукової праці, яка б стосувалася вивчення зрушень процесів прооксидантно-антиоксидантної системи в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах в динаміці розвитку цієї експериментальної моделі хвороби.

Усе вищевикладене вказує на актуальність проблеми та необхідність проведення подальших як експериментальних, так і клінічних досліджень.

Тому метою нашої роботи було з'ясування ролі і особливостей порушень функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в імунних органах в патогенезі алергічного альвеоліту та встановлення впливу на них препарату тіотриазоліну.

Оцінювали досягнення поставленої мети за такими показниками, як: ДК, МДА, СОД, каталаза, пероксидаза, церулоплазмін, що визначали як в центральних імунних органах – кістковому мозку, тимусі, так і в периферичних імунних органах – мезентеріальних лімфатичних вузлах, селезінці.

Відповідно до мети були поставлені та вирішені п'ять завдань, які детально описані у вступі дисертації.

Предметом дослідження були показники процесів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах,

крові в інтактних морських свинок і тварин з експериментальним алергічним альвеолітом до та після корекції препаратом тіотриазоліном.

Для виконання цього експериментального дослідження було використано 130 морських свинок, з них 110 самців з алергічним альвеолітом і 20 інтактних тварин масою 480-530 г.

Усі тварини розподіляли на шість груп і умовно виділяли два періоди формування алергічного альвеоліту – ранній і пізній, які висвітлені у другому розділі дисертації.

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

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

Першим етапом нашої наукової роботи було вивчення вперше змін показників прооксидантної і антиоксидантної системи в кістковому мозку на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту до та після застосування препарату тіотриазоліну.

Для цього були проведені дослідження показників, які характеризували стан прооксидантної системи за вмістом ДК і МДА та антиоксидантної системи – активність СОД, КТ, церулоплазміну і пероксидази в різні періоди розвитку АА.

Проведені експериментальні дослідження показали, що у ранній період розвитку АА (34-а, 44-а доби) вміст ДК зростав ($P < 0,05$), пізніше на 54-у добу цієї імунотоксичної патології спостерігалось подальше

підвищення рівня ДК ($P < 0,05$) і найвищі його показники були на 64-у добу експерименту проти величин контрольної групи, що свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів, особливо в пізній період формування алергічного альвеоліту.

Визначення іншого показника ПОЛ – малонового діальдегіду в кістковому мозку морських свинок дало можливість виявити аналогічний напрямок змін подібних до ДК за умов розвитку АА. Так, на 34-у і 44-у доби цієї експериментальної моделі хвороби встановлено зростання вмісту МДА ($P < 0,05$), згодом, на 54-у і 64-у доби АА відбувається подальше нагромадження продуктів ліпопероксидації – зростання МДА ($P < 0,05$) проти величин інтактних тварин, що вказує на активізацію прооксидантної системи в кістковому мозку.

Дослідження активності СОД в ранні терміни експерименту показало її зростання ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що може свідчити про включення компенсаторних механізмів захисту антиоксидантної системи. Пізніше, на 44-у добу АА спостерігаються протилежні зміни відносно попередньої групи тварин – активність СОД знижується ($P < 0,05$). Аналогічна тенденція зрушень активності СОД в кістковому мозку виявляється на 54-у і 64-у доби АА. Вона знижується ($P < 0,05$) проти контролю, що вказує на пригнічення антирадикального захисту за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Відомо з літератури, що ключовим ферментом антиоксидантної системи є каталаза. Визначення її активності у морських свинок в ранній період АА (34-а доба) показало зростання в кістковому мозку ($P < 0,05$), а на 44-у добу експерименту встановлено достовірне зниження КТ ($P < 0,05$). Пізніше на 54-у і 64-у доби формування АА, що включає пізній період розвитку цієї експериментальної моделі хвороби спостерігається подальше зниження активності каталази ($P < 0,05$) в порівнянні з групою інтактних тварин. Одержані дані дають підставу стверджувати про пригнічення

ферментативної активності антирадикального захисту в кістковому мозку при АА.

Продовжуючи дослідження інших важливих ферментів АОС, зокрема пероксидази показало зростання її активності ($P < 0,05$) в ранній період (на 34-у добу) експериментальної моделі хвороби. Пізніше на 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку АА спостерігається достовірно зниження активності ПО в кістковому мозку ($P < 0,05$) проти контрольних величин, що свідчить про виснаження антиоксидантної системи.

Результати проведених досліджень показують на зростання активності церулоплазміну в кістковому мозку ($P < 0,05$) в порівнянні з групою інтактних тварин за умов формування АА.

Далі на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї імунокомплексної патології виявлено суттєве зниження активності ЦП ($P < 0,05$), що вказує на пригнічення одного з важливих ферментів антирадикального захисту.

Таким чином, як видно з вищенаведеного, що різні періоди розвитку АА неоднаково впливають на вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів антиоксидантного захисту в кістковому мозку. Зокрема, встановлено поступове зростання вмісту ДК і МДА, як в ранній, так і особливо в пізній період формування алергічного альвеоліту. Водночас активність досліджуваних ферментів зростала лише на 34-у добу експерименту, а пізніше відповідно на 44-у, 54-у і 64-у доби АА спостерігалось зниження рівня СОД, КТ, ПО і ЦП. Одержані результати дають підставу думати про порушення функціонального стану прооксидантної систем, яке проявляється інтенсивним нагромадженням продуктів ПОЛ і зниженням антирадикального захисту, а також про перевагу механізмів пошкодження над механізмами захисту за умов розвитку АА.

Використання тіотриазоліну призвело до зниження рівня ДК ($P < 0,05$) та МДА ($P < 0,05$) та підвищення активності СОД ($P < 0,05$) і КТ ($P < 0,05$), пероксидази ($P < 0,05$) і ЦП ($P < 0,05$) в кістковому мозку проти групи

морських свинок, які не піддавалися дії цього препарату, що свідчить про позитивний результат впливу даного антиоксиданту на ці показники.

Таким чином, дослідження окремих показників ПОЛ і активності ферментів АОС в кістковому мозку при АА показало підвищення вмісту ДК і МДА та зниження ЦП, КТ, СОД, ПО, що свідчить про активізацію процесів ліпопероксидації і пригнічення антиоксидантної системи, а застосування тіотриазоліну спричиняє підвищення активності ферментів АОС і зниження продуктів ПОЛ, що вказує на коригуючу антиоксидантну дію на зазначені показники.

Проводячи аналіз одержаних власних даних та огляду літератури науковців доцільно зазначити, що перекисне окислення ліпідів є одним з універсальних механізмів ушкодження тканин [154, 155, 156, 157, 160, 161]. Зростання інтенсивності процесів ліпопероксидації – важливий компонент ліпідного обміну, який впливає на різні ланки метаболізму [3, 5, 9, 10, 12, 13, 17, 21, 28, 33, 34, 43, 51, 92, 108, 115, 118, 120, 164, 166].

Відомо з літератури, що швидкість перебігу вільнорадикальних процесів регулюється багато компонентною системою антиоксидантного захисту [58, 63, 65, 66, 76, 77, 80, 83, 97, 103, 105, 117].

Ряд авторів у своїх дослідженнях (Савустьяненко А.В. [146]; Пороховська Н.В.) [119, 121] показали, що тіотриазолін має антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протиішемічні, протизапальні, імуномодулюючі, анаболітичні та противірусні властивості і досить широко застосовується в гастроентерології, кардіології, неврології та хірургії [110, 165, 181, 182].

Особливої уваги заслуговують дослідження наступного розділу дисертації, які були присвячені вивченню вперше функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у тимусі в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту до та після використання препарату тіотриазоліну. Для характеристики стану прооксидантної системи були проведені дослідження вмісту ДК і МДА, а антиоксидантної системи – визначали активність СОД, КТ, ПО і ЦП в тимусі при АА.

Результати експериментальних досліджень показали підвищення вмісту дієнових кон'югатів у тимусі на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби АА ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів.

Визначення вмісту МДА в тимусі дало можливість встановити поступове його зростання 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби АА ($P < 0,05$) проти величин інтактної групи тварин, що вказує на стимуляцію прооксидантної системи в залежності від тривалості дії антигенного фактора.

За умов формування алергічного альвеоліту виявлено неоднонаправлені зміни активності ферментів антиоксидантної системи. На початкових етапах розвитку АА (на 34-у добу) спостерігається підвищення активності СОД в тимусі ($P < 0,05$), а пізніше на 44-у, 54-у і 64-у доби експерименту виявлено достовірне її зниження ($P < 0,05$) проти показників інтактної групи морських свинок, що дає підставу стверджувати про пригнічення антиоксидантного захисту. Аналогічний напрям змін встановлено під час дослідження рівня каталази в тимусі.

Так, на 34-у добу АА виявлено підвищення її активності ($P < 0,05$), а на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї експериментальної моделі хвороби спостерігається суттєве зниження рівня КТ ($P < 0,05$) при порівнянні з контролем, що вказує на виснаження АОС.

Ранній період формування АА (на 34-у добу) характеризується підвищенням активності пероксидази в тимусі ($P < 0,05$) проти контрольних величин, а далі на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї імунокомплексної патології відбуваються зворотні зміни активності ПО, яка поступово знижується ($P < 0,05$) при порівнянні з інтактною групою морських свинок.

Вивчення активності церулоплазміну в динаміці розвитку алергічного альвеоліту спочатку показало (на 34-у добу) його зростання в тимусі ($P < 0,05$), а пізніше встановлено навпаки – зниження ЦП на 44-у, 54-у і 64-у доби ($P < 0,05$) проти показників контролю.

Таким чином, дослідження окремих компонентів прооксидантної та АОС в тимусі в динаміці розвитку АА дозволило виявити надмірне утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів та виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи, особливо у пізній період експерименту, що свідчить про суттєве порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем.

Застосування препарату тіотриазоліну викликає зниження рівня ДК ($P < 0,05$) і МДА ($P < 0,05$) та підвищення активності СОД ($P < 0,05$), КТ ($P < 0,05$), ПО ($P < 0,05$) і ЦП ($P < 0,05$) в тимусі проти групи морських свинок з АА, яким не вводився цей лікарський середник.

Отже, дослідження дії препарату тіотриазоліну на окремі показники прооксидантної і антиоксидантної систем дозволило встановити його коригуючий антиоксидантний ефект на вміст ДК, МДА та активність СОД, КТ, ПО і ЦП в тимусі морських свинок.

З літературних джерел відомо, (Мазур І.А., Волошин Н.А., Чекман І.С.) [95, 96] що тіотриазолін є класичним антиоксидантом, який ефективно впливає на енергетичний обмін в міокарді, та знижує його потребу в кисні, стабілізує цитоплазматичну мембрану, зумовлює антиаритмічні та анаболітичні ефекти. Цей препарат також здатний ефективно коригувати дизкоординовані зміни у функціонуванні циклу Кребса, які виникають в умовах тканинної гіпоксії [15, 22, 23, 31, 69, 93, 158].

Наступний розділ нашої роботи був присвячений вивченню вперше змін функціонального стану прооксидантної, що визначали за вмістом ДК і МДА та антиоксидантної системи – оцінювали за активністю СОД, КТ, ЦП, ПО в селезінці на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування алергічного альвеоліту до та після застосування препарату тіотриазоліну.

Вивчення вмісту ДК в селезінці морських свинок в ранній період експериментальної моделі хвороби (34-а і 44-а доби) дало можливість виявити їх підвищення ($P < 0,05$), а в пізній період (54-а і 64-а доби) їх рівень

зазнавав ще більшого зростання ($P < 0,05$) в порівнянні з тваринами інтактною групи, що свідчить про інтенсивне утворення продуктів ліпопероксидації.

Дослідження іншого показника, який характеризує стан прооксидантної системи – МДА показало його поступове підвищення в селезінці в залежності від тривалості дії антигенного фактора. Так, на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби АА спостерігалось зростання вмісту МДА ($P < 0,05$) проти контрольних величин, що вказує на активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів.

Результати проведених досліджень показали, що в ранньому періоді, який охоплює 34-у добу АА, відбувається зростання активності СОД ($P < 0,05$) і вона не зазнає змін на 44-у добу, її показники знаходяться на рівні контролю, а далі спостерігається незначне зниження активності СОД ($P < 0,05$) в селезінці відповідно на 54-у і 64-у доби експерименту проти інтактною групи морських свинок.

Визначення активності іншого ферменту АОС – каталази в селезінці в ранній період формування АА (на 34-у і 44-у доби) дало змогу встановити підвищення її ($P < 0,05$). Далі на 54-у і 64-у доби цієї імунотоксичної патології виявлено зниження активності КТ ($P < 0,05$) в порівнянні з величинами контролю, що свідчить про стимуляцію АОС спочатку, а пізніше її виснаження.

Нами в експерименті встановлено, що активність пероксидази в селезінці теж зазнавала достовірних змін за умови формування АА. Вона в ранньому періоді зростала (на 34-у і 44-у доби) ($P < 0,05$), а починаючи з 54-ої доби і далі на 64-у добу дещо була зниженою ($P < 0,05$) відповідно проти показників інтактних морських свинок.

Дослідження активності церулоплазміну в селезінці в різні періоди розвитку АА дало можливість виявити наступні зміни. Так, на 34-у добу експерименту активність ЦП зростала ($P < 0,05$), а потім на 44-у, 54-у і 64-у доби формування цієї експериментальної моделі хвороби спостерігалось зниження її активності ($P < 0,05$) при порівнянні з контролем.

Таким чином, вивчення вмісту ДК і МДА та активності СОД, КТ, ПО і ЦП в селезінці показало поступове інтенсивне утворення продуктів ПОЛ. В ранній період спостерігалась активізація, а в пізній період – пригнічення активності ферментів, що свідчить про суттєві зрушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в селезінці за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Застосування тіотриазоліну тваринам з АА впродовж 10 днів внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг маси призвело до зниження рівня ДК і МДА в селезінці та підвищення активності ПО ($P<0,05$), СОД ($P<0,05$), КТ ($P<0,05$) і ЦП ($P<0,05$) проти групи морських свинок, які не піддавалися дії цього антиоксиданту, що свідчить про його коригуючий вплив на зазначені показники прооксидантної і антиоксидантної систем.

Літературні дані свідчать про те, що [8, 15, 18, 19], у механізмі антиоксидантного впливу тіотриазоліну можна виділяти наступне: зменшення концентрації АФК, як супероксидрадикал і пероксинітрит, за рахунок, як прямої взаємодії так і гальмування шляхів їх утворення, тіотриазолін знижує ступінь окислювальної модифікації ряду білкових структур (антиоксидантних ферментів, рецепторів, ферментів енергетичних реакцій, сприяє підсилення синтезу факторів, які підвищують стійкість клітин до екстремальних впливів – антиоксидантні ферменти, фактори транскрипції, білки транспортної системи) [57, 124].

У наступному шостому розділі дисертації розглядалися вперше питання, які стосувалися вивчення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в мезентеріальних лімфатичних вузлах тварин за умов розвитку алергічного альвеоліту до та після використання АО тіотриазоліну. Показниками, що характеризували стан ПОЛ були – ДК і МДА, а антиоксидантної системи – СОД, КТ, ПО і ЦП, як визначали в інтактних морських свинок, при АА на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби до та після лікування тіотриазоліном.

На 34-у добу розвитку цієї імунотоксичної патології достовірних змін щодо вмісту ДК не виявлено, його показники знаходилися на рівні контрольних величин.

Пізніше, на 44-у добу АА спостерігалось зростання рівня ДК ($P < 0,05$), а на 54-у і 64-у доби формування АА виявлено подальше його підвищення ($P < 0,05$) проти групи інтактних тварин, що свідчить про стимуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів, особливо в пізній період цієї експериментальної моделі хвороби.

Результати досліджень показали, що вміст МДА в мезентеріальних лімфатичних вузлах зростав ($P < 0,05$) на 44-у добу АА і залишався стабільно високим ($P < 0,05$) у пізній період формування алергічного альвеоліту (на 54-у і 64-у доби), що вказує на прискорення процесів ліпопероксидації. Водночас показники МДА не зазнавали змін на 34-у добу експерименту – вони знаходилися на рівні контролю.

Визначення активності СОД в мезентеріальних лімфатичних вузлах в ранній період формування АА (на 34-у добу) виявило незначне її зростання ($P < 0,05$), а надалі цей фермент не змінювався впродовж 44-ої, 54-ої і 64-ої діб розвитку цієї експериментальної моделі хвороби в порівнянні з першою групою морських свинок. Одержані дані дозволяють зробити висновок про те, що навіть неодноразове введення антигену не вплинуло на зрушення активності СОД в мезентеріальних лімфатичних вузлах за умов формування алергічного альвеоліту.

Дослідження наступного ферменту АОС – каталази в ранній період (на 34-у і 44-у доби) алергічного альвеоліту в мезентеріальних лімфатичних вузлах встановило, що активність КТ не зазнає достовірних змін, вона не відрізнялася від величин інтактних тварин. Водночас пізній період (54-а і 64-а доби) формування цієї імунотоксичної патології супроводжувався незначним зниженням її активності ($P < 0,05$) проти контролю.

Отже, отримані результати дозволяють стверджувати, що активність КТ в мезентеріальних лімфовузлах є більш чутливим показником, особливо в

пізній етап розвитку АА, ніж активність СОД, яка достовірно не змінювалася в порівнянні з контролем.

Вивчення активності пероксидази в мезентеріальних лімфатичних вузлах на 34-у добу експерименту показало її зростання ($P < 0,05$), проте далі на 44-у і 54-у доби АА цей показник знаходився на рівні величин інтактних морських свинок і зазнавав незначних змін лише на 64-у добу алергічного альвеоліту – активність ПО дещо знижувалася ($P < 0,05$) проти першої групи тварин.

Важливим ферментом, який доповнює характеристику інших, попередньо нами досліджених, є церулоплазмін, за допомогою якого можна мати певне уявлення про зміни антиоксидантної системи. Результати наших досліджень показали, що активність ЦП в мезентеріальних лімфатичних вузлах не змінювалася як в ранній період алергічного альвеоліту (34-а і 44-а доби), так і на початку пізнього (54-а доба) і лише на 64-у добу експерименту спостерігається незначне її зниження ($P < 0,05$) при порівнянні з інтактною групою морських свинок.

Таким чином, вивчення окремих показників ПОЛ – ДК і МДА та активності ферментів АОС – каталази, СОД, ПО і ЦП в мезентеріальних лімфатичних вузлах дало можливість виявити дещо менш суттєві зрушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем, ніж під час дослідження їх в центральних імунних органах, зокрема, в кістковому мозку і тимусі за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту, що описані в 3 і 4 розділах дисертації.

Застосування препарату тіотриазоліну призводило до зниження вмісту ДК і МДА в мезентеріальних лімфатичних вузлах ($P < 0,05$) та незначного підвищення активності КТ ($P < 0,05$), ПО ($P < 0,05$) і ЦП ($P < 0,05$) проти групи морських свинок з цією імунокомплексною патологією, яким не вводився цей антиоксидант. Він не подіяв на активність СОД в мезентеріальних лімфатичних вузлах, вона знаходилась на рівні групи морських свинок з АА, які не піддавалися впливу цього препарату.

Отже, як показують наші дослідження, препарат тіотриазолін викликає позитивний коригуючий вплив на показники прооксидантної системи – ДК і МДА і антиоксидантної системи – активність каталази, пероксидази і церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах при алергічному альвеоліті.

Наступним етапом нашої наукової роботи було дослідження функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в крові при експериментальному алергічному альвеоліті до та після лікування тіотриазоліном.

Дослідження показників прооксидантної системи у другій і третій групі морських свинок в ранній період (на 34-у і 44-у доби) АА виявило зміни ДК, які зростали в крові ($P < 0,05$). Пізніше на 54-у і 64-у доби експерименту спостерігалось подальше підвищення вмісту ДК у крові ($P < 0,05$) в порівнянні з першою групою тварин.

Одержані дані свідчать про інтенсивне утворення продуктів ліпопероксидації за умов розвитку АА.

У морських свинок на 34-у добу цієї експериментальної моделі хвороби встановлено зростання вмісту МДА в крові ($P < 0,05$) і на такому ж рівні цей показник утримується на 44-у добу АА. Пізніше (на 54-у і 64-у доби експерименту) відбувається поступове його підвищення в крові ($P < 0,05$) проти інтактної групи тварин, що вказує на активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів при алергічному альвеоліті.

Як видно з одержаних даних, що при експериментальному алергічному альвеоліті (на 34-у добу) активність СОД в крові не зазнавала достовірних змін, знаходилася на рівні контрольних величин.

Пізніше на 44-у добу експерименту виявлено незначне її зростання ($P < 0,05$), а згодом в пізньому періоді (54-у і 64-у доби) формування АА спостерігається зниження активності СОД ($P < 0,05$), що дозволяє стверджувати про виснаження захисних механізмів антирадикального захисту.

Дослідження активності каталази в крові в ранній період розвитку цієї імунокомплексної патології показало її поступове зростання ($P < 0,05$) відповідно на 34-у і 44-у доби експерименту в порівнянні з контролем.

Далі на 54-у і 64-у доби АА виявлено зниження активності КТ в крові ($P < 0,05$) проти показників першої групи тварин.

Отже, як видно з отриманих результатів, різні періоди розвитку АА суттєво впливають на активність ферментів антиоксидантної системи. Ранній період АА здебільшого супроводжується підвищенням активності ферментів, а пізній етап навпаки викликає зниження їх рівня в крові.

Продовжуючи дослідження активності інших ферментів, зокрема пероксидази і церулоплазміну в крові, ми встановили, що вони не змінювалися на 34-у добу АА і знаходилися на рівні контрольних величин. Пізніше на 44-у добу експерименту спостерігається підвищення активності пероксидази ($P < 0,05$), а на 54-у і 64-у доби АА виявлено незначне поступове її зниження в крові ($P < 0,05$) проти першої групи морських свинок.

Визначення іншого ферменту – ЦП на 44-у добу, що охоплює ранній період формування АА, показало його зростання в крові ($P < 0,05$), а далі на 54-у і 64-у доби експерименту відбувається пригнічення активності церулоплазміну. Він знижується ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що дає можливість стверджувати про зменшення антирадикального захисту за умов розвитку АА.

Застосування тіотриазоліну викликало зниження рівня ДК ($P < 0,05$) і МДА в крові ($P < 0,05$) та підвищення активності СОД ($P < 0,05$), КТ ($P < 0,05$), ПО ($P < 0,05$) і ЦП ($P < 0,05$) проти групи морських свинок з АА, яким не вводився цей препарат, що свідчить про його коригуючий антиоксидантний вплив на зазначені показники прооксидантної і антиоксидантної систем.

Таким чином, проведені біохімічні дослідження показників ліпопероксидації і окремих ферментів АОС в крові морських свинок дозволяють зробити висновок про те, що за умов розвитку цієї експериментальної моделі хвороби відбувається порушення функціонального

стану прооксидантної і антиоксидантної систем, яке проявляється надмірним накопиченням продуктів ПОЛ (зростає рівень ДК і МДА в крові) і нездатністю антиоксидантної системи утилізувати їх з організму тварин (зниження активності СОД, КТ, ПО і ЦП в крові). Застосування препарату тіотриазоліну викликало його позитивний вплив на зазначені показники при алергічному альвеоліті.

Аналогічні до наших результати одержали Ковалишин О.А.; Щепанський Ф.Й. [70, 183, 184, 185] в своїх дослідженнях – зростання рівня продуктів ліпопероксидації та зниження активності ферментів антиоксидантної системи в крові в ранній та пізній період розвитку експериментального алергічного альвеоліту та виявлено позитивний вплив на ці показники препарату тіотриазоліну і вітаміну Е.

Отже, вперше проведені комплексні біохімічні дослідження показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах і крові інтактних тварин і у морських свинок з алергічним альвеолітом у різні періоди його розвитку до та після лікування тіотриазоліном показали, що нижче вивчені показники – ДК, МДА, СОД і КТ, ПО, ЦП мають важливе значення для характеристики функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем, перебігу, прогнозу та активності алергічного процесу, патогенезу, діагностики та лікування цього захворювання.

Одержані результати досліджень дисертаційної роботи дають змогу розширити і поглибити існуючі уявлення про патогенетичні механізми розвитку алергічного альвеоліту, удосконалити його діагностику та лікування за допомогою визначення показників ліпопероксидації і активності ферментів АОС в кістковому мозку, тимусі, мезентеріальних лімфатичних вузлах, селезінці та крові та провести корекцію процесів перекисного окиснення ліпідів і ферментативну активність антирадикального захисту шляхом застосування препарату тіотриазоліну.

Таким чином, підсумовуючи вищенаведене дозволяє зробити висновок про те, що антиоксидант тіотриазолін може бути використаний в пульмонологічних та алергологічних клініках для лікування хворих на екзогенний алергічний альвеоліт лише за умови його попередньої клінічної апробації та проведення ще численних експериментальних та клінічних досліджень з метою підтвердження у цього препарату антиоксидантних та імунокорегуючих властивостей.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені нові теоретичні узагальнення результатів дослідження особливостей зрушень функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту. Запропоновані нові підходи щодо корекції метаболічних порушень, які зумовлені експериментальним алергічним альвеолітом за допомогою тіотриазоліну.

1. Експериментальний алергічний альвеоліт (на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби) супроводжується поступовим інтенсивним нагромадженням продуктів ліпопероксидації – підвищенням вмісту дієнових кон'югатів відповідно на 40,6% ($P < 0,05$), 95,1% ($P < 0,05$), 104,8% ($P < 0,05$) і 162,0% ($P < 0,05$) та малонового діальдегіду на 71,0% ($P < 0,05$), 99,5% ($P < 0,05$), 128,9% ($P < 0,05$), 91,5% ($P < 0,05$) в кістковому мозку тварин.

2. Ранній період (34-а доба) алергічного альвеоліту проявлявся компенсаторним підвищенням активності ферментів антиоксидантного захисту – показників супероксиддисмутази на 308,1% ($P < 0,05$), каталази на 162,6% ($P < 0,05$), пероксидази на 43,5% ($P < 0,05$) і церулоплазмину на 110,7% ($P < 0,05$) в кістковому мозку та зниженням їх на 44-у, 54-у і 64-у доби експерименту.

3. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем в тимусі тварин залежить від періодів формування алергічного альвеоліту: ранній період (34-а доба) експерименту характеризується активізацією процесів перекисного окиснення ліпідів – зростає рівень дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду відповідно на 252,6% ($P < 0,05$) і 119,7% ($P < 0,05$) та активність ферментів антиоксидантної системи; пізніше, починаючи з 44-ої доби і надалі, включаючи пізній період (54-а і 64-а доби) спостерігається подальше нагромадження продуктів ліпопероксидації та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту.

4. За умови формування алергічного альвеоліту відбувається зрушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи, яке проявлялося підвищенням вмісту малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів і активності каталази та пероксидази на 34-у і 44-у доби експерименту та подальшим зростанням продуктів ліпопероксидації на тлі незначного зниження активності супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазміну на 54-у і 64-у доби в селезінці морських свинок.

5. Ранній період розвитку алергічного альвеоліту, що охоплює 34-у і 44-у доби експерименту не вплинув на показники прооксидантно-антиоксидантної системи в мезентеріальних лімфатичних вузлах, за винятком активності пероксидази і рівня дієнових кон'югатів, які зростали відповідно на 17,5% ($P<0,05$) і 73,3% ($P<0,05$).

6. Пізній період (54-а і 64-а доби) цієї експериментальної моделі хвороби супроводжувався суттєвим зростанням вмісту дієнових кон'югатів відповідно на 77,6% ($P<0,05$) і 85,7% ($P<0,05$) та малонового діальдегіду в мезентеріальних лімфатичних вузлах та незначним зниженням активності супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазміну, що свідчить про активізацію прооксидантної та виснаження антиоксидантної систем.

7. У морських свинок з алергічним альвеолітом спостерігалась незначна стимуляція процесів перекисного окиснення ліпідів, яка проявлялась зростанням вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду як в ранній, так і в пізній його періоди, та пригніченням ферментативної ланки антиоксидантного захисту, особливо в пізній період формування алергічного альвеоліту (54-а і 64-а доби) – знижується активність супероксиддисмутази на 17,6% ($P<0,05$), пероксидази на 21,7% ($P<0,05$) і церулоплазміну на 23,5% ($P<0,05$) в крові.

8. Застосування тіотриазоліну призводить до зниження рівня дієнових кон'югатів на 51,0% ($P<0,05$) і малонового діальдегіду на 28,0% ($P<0,05$) та підвищення активності супероксиддисмутази на 71,0% ($P<0,05$),

каталази на 72,4% ($P < 0,05$), пероксидази на 88,9% ($P < 0,05$) і церулоплазмину на 13,7% ($P < 0,05$) в кістковому мозку, а також аналогічні зміни відбувається під дією цього препарату в селезінці, тимусі і мезентеріальних лімфатичних вузлах, що свідчить про його коригуючий антиоксидантний вплив на зазначені показники за умов розвитку алергічного альвеоліту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський // – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – 372 с.
2. Артишевский А. А. Гистология с техникой гистологических исследований / А. А. Артишевский, А. С. Леонтьук, Б. А. Слука // Минск : Вышэйшая школа, 1999. – 236 с.
3. Атаман О.В. Механізми розвитку Д-гіпервітамінозних уражень кровоносних судин / О.В.Атаман // Суми: Сумський державний університет. – 2011. – 150 с.
4. Баранова А. А. Детская аллергология : руководство для врачей / А. А. Баранова, И. И. Балаболкин // – М. : ГЭОТАР Медиа, 2006. – 687 с.
5. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой // – К. : Чернобыльинтеринформ, 1997. – Ч. 2. – С. 6-37.
6. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей / Дж. Бартлетт // : пер. с англ. – М. – СПб. : ЗАО "Издательство Бином" : Невский диалект. – 2000. – 192 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. Биби́к В. В. Тиотриазолин : фармакология и фармакотерапия (обзор литературы) / В. В. Биби́к, Д. М. Болгов // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 226-229.
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. Білоус І. І. Антиоксиданти в комплексній терапії діабетичної полінейропатії / І. І. Білоус, В. М. Пашковський, Л. Б. Павлович // Клінічна та експериментальна патологія. – 2003. – Т II, № 1. – С. 11-13.
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. Верхогляд И. Н. Содержание некоторых продуктов перекисного окисления липидов, свободных жирных кислот и активность каталазы в ряде органов и тканей крыс / И. Н. Верхогляд, Б. А. Цудзевич, Ю. Б. Кудряшов // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, вып. 5. – С. 668-672.
14. Визир В. А. / Первый опыт применения комплексного антиаритмического препарата “Тиодарон” в клинической практике / В. А. Визир, Н. А. Волошин, И. А. Мазур // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 3. – С. 60-66.
15. Виноградов В.М. Фармакология с рецептурой / В.М. Виноградов, Е.Б. Каткова, Е.А. Мухин // 5-е изд, испр. – СПб: Спецлит, 2009. – 864 с.
16. 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.
17. Вплив абсолютної інсулінової недостатності на біоенергетичні процеси та перекисне окиснення ліпідів в мітохондріях печінки щурів / Горбенко Н. І., Никитченко Ю. В., Полторак В. В., Іванова О. В. // Проблемы, достижения и перспективы развития медикобиологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 212.
18. Волошин М. А. Застосування тіотриазоліну в гастроентерології / М. А. Волошин, В. А. Візир, І. М. Волошина // Здоров'я України. – 2007. – № 21(178). – С. 64-65.

19. Волошин Н. А. Клиническое применение тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. А. Волошин, В. А. Визир, И. Н. Волошина // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 16(222). – С. 6-7.
20. 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.
21. 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.
22. Герасименко Ж.М. Актуальные вопросы современной терапии / Ж.М.Герасименко, Н.А.Ярына // Новости медицины и фармации в Украине. – 2010. - №10 (326). – С.3-4.
23. Геруш О. В. Фібриолітична та протеолітична активність тканин після курсового застосування тіотриазоліну та деякі параметри його фармакокінетики / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба, О. Р. Піняжко // Методичні рекомендації. – Київ, 2003. – 20 с.
24. Геруш О. В. Ренальні ефекти тіотриазоліну / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба, О. Р. Піняжко // Вісник фармації. – 2003. – № 1(33). – С. 63-66.
25. Геруш О. В. Вплив тіотриазоліну на інтеграцію діяльності структур нефрону / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба, І. В. Геруш // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запоріжжя ЗДМУ. – 2003. – вип. X. – С. 164-170.
26. Гогин Е. Е. Аллергические заболевания легких / Е. Е. Гогин, Е. С. Тихомиров, В. Г. Алексеев // Клинич. медицина. – 1982.-№ 11. – С. 21-26.
27. Гончаров Ю. Н. Случай аллергического альвеолита с гиперэозинофильной лейкомоидной реакцией после введения фоликулина / Ю. Н. Гончаров, В. Е. Николаев // Клинич. медицина. – 1988. – № 5. – С. 124.

28. 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.
29. Гудима А.А. Дослідження процесів вільнорадикального окиснення при гострому ураженні легень / А.А.Гудима, М.І.Марущак, І.Я.Криницька // XI читання ім.В.В.Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (26-27 травня 2011р.) – Одеса, 2011. – С.42-43
30. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник / – М. : ООО «Мед. информ. агентство», 2003. – 604 с.
31. Дослідження антиоксидантних властивостей метаболічних засобів / Чекман І. С., Горчакова Н. О., Юрженко Н. М., Купраш Л. П. // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 168-170.
32. Дорошенко И. Основы клинического лабораторного анализа / И. Дорошенко, И. Войченко, М. Горноста́й // Therapia. Український медичний вісник. – 2008. – №1 – С. 70-73.
33. 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.
34. Дорошкевич Н. А. Перекисное окисление липидов в коре надпочечников при истощающем стрессе / Н. А. Дорошевич, С. Н. Анцулевич, А. В. Наумов // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – Т. 109, № 5. – С. 430-432.
35. Добрянський С.Б. Вміст дієнових конюгатів в мезентеріальних лімфатичних вузлах за умов розвитку експериментального алергічного

- альвеоліту / С.Б.Добрянський // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – Луганська, 2010. – Т.5, №2. – С. 14
36. Добрянський С.Б. Активність каталази в селезінці морських свинок за умов розвитку алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // X-і читання ім.В.В.Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (26-27 травня 2011 року). – Одеса, 2011. – С.49
37. Добрянський С.Б. Активність супероксиддисмутази в тимусі морських свинок за умов розвитку алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – №2. – С. 123
38. Добрянський С.Б. Вміст малонового діальдегіду в кістковому мозку за умов формування експериментального алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Збірник матеріалів конференції, 17 червня 2010 року: матеріали конференції. – Тернопіль, 2010. – С.143.
39. Добрянський С.Б. Порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи у кістковому мозку морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотриазоліном / С.Б.Добрянський, В.Й.Кресюн, М.С.Регада // Одеський медичний журнал. – 2010. - №3 (119). – С 34-35.
40. Дзюблик О.Я. Екзогенний алергічний альвеоліт / О.Я.Дзюблик, С.В.Зайков, П.В.Гришило // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. - №3(32). – С 17-21
41. Дмитриева Л. И. Динамика рентгенологических изменений при экзогенном аллергическом альвеолите / Л.И. Дмитриева, Е.Н. Дженжера // Проблемы туберкулеза. – 1986. – № 4. – С. 32-36.
42. 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.
43. 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.
44. Ерохин В. В. Морфофункциональные состояние легких при экзогенном аллергическом альвеолите / В. В. Ерохин, О. А. Уварові, Л. Е. Гедьмин // Архив патологии. – 1986. – Т. 48, № 7. – С. 64-69.
45. Ершова И. Б. Роль сенсибилизации в клинике инфекционных заболеваний / И. Б. Ершова // Новости медицины и фармации в мире. – 2008. – № 2(233). – С. 3-5.
46. 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.
47. 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.
48. Эглите М. Э. Профессиональные аллергозы у птицеводов / М. Э. Эглите // Гигиена труда и проф. заб. – 1987. – № 3. – С. 9-12.
49. Зайко С.В. Лікарська алергія при анестезіологічних втручаннях / С.В.Зайко, Е.М.Дмитрієва // Новости медицины и фармации в Украине. – 2010. – №11-12 (331-332) – С 24-28.
50. Зайцев В. Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островський, В. И. Закревський // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2003. – Т 66, № 4. – С. 66-70.
51. Заморський І. І. Вплив гіпоксії на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в структурах фотоперіодичної системи мозку / І. І. Заморський, В. П. Пішак, Р. Е. Булик // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 45-47.
52. Ильина И. Н. Иммунопатогенез экзогенного аллергического альвеолита // Медицинский реферативный журнал / И. Н. Ильина // – 1986. – С. 30-38.

53. Ильина Я. Я. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагностики и лечения / Я. Я. Ильина, И. С. Гуцин, Р. М. Хаитов // Новости медицины и фармации. – К., 2005 – № 4. – С. 18-20.
54. Каганов С. Ю. Экзогенный аллергический альвеолит у детей / С. Ю. Каганов, В. Н. Несторенко, М. В. Костюченко // Вопр. охраны материнства и детства. – 1985. – Т. 30, № 12. – С. 35-41.
55. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук // – Вінниця : Нова книга, 2006. – 526 с.
56. Каспрук Н.М. Поширеність медикаментозної алергії на Буковині /Н.М. Каспрук, А.М.Каспрук, Р.П.Ляшук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т.5,№2. – С 16.
57. 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.
58. Карбашевська Н. Я. Активність антиоксидантних ферментів у органах і крові щурів за умов гравітаційного навантаження / Н.Я. Карбашевська, І. О. Блюм, Б. О. Цудзевич // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 75-80.
59. Керстьенс Х. Хроническая обструктивная болезнь легких / Х. Керстьенс, Д. Поспма, Н. Тенхакен // Новости медицины и фармации в мире. – 2008. – № 1(232). – 10 с.
60. Козачок М. М. Клінічна імунологія / М. М. Козачок, Л. О. Висотюк, М. М. Селюк // Посібник. – Київ, 2005. – 436 с.
61. Кривоустов С. П. Инфекции бронхолегочной системы: можно ли обойтись без инъекций / С. П. Кривоустов, Н. Л. Аряев, Л. Н. Боярская // Новости медицины и фармации в мире. – 2007. – № 18(225). – С. 24-25.
62. Клименко В.А. Пищевая аллергия у детей грудного возраста / В.А.Клименко // Новости медицины и фармации в мире. – 2010. - №10 (326). – С 10-11.
63. Кубышкин А.В. Патогенетическое значение синдрома системной воспалительной реакции в формировании шока / А.В.Кубышкин,

- И.И.Фомочкина // X-і читання ім.В.В.Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (26-27 травня 2011 року). – Одеса, 2011. – С 129-130
64. 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.
65. Ковалишин О. А. Порушення функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном / О. А. Ковалишин, В. Й. Кресюн, М. С. Регеда // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5(109). – С. 10-12.
66. Ковалишин О. А. Сучасні погляди на етіопатогенетичні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Практична медицина. – 2007. – ТХІІІ, № 2. – С. 142-145.
67. 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.
68. Ковалишин О. А. Вміст в крові циркулюючих імунних комплексів у ранній період формування експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Ставайки сьвременна наука – 2007 : V міжнародна научна практична конференція, 1-15 октомври 2007 година : матеріали конференції. – София “Бял Град-БГ” ООД, 2007. – Т 8. – С. 16-17.
69. Ковалишин О. А. Дія антиоксиданта тіотриазоліну на вміст продуктів перекисного окиснення 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.
70. 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.

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

72. 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.

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

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

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

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

77. Красова Н. С. Малоновий диальдегід у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2): зв'язок з інсулінорезистентністю та атерогенезом / Н. С. Красова, М. Ю. Горшунська, Ю. І. Караченцев // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 225.
78. Кресюн В. И. Клинические аспекты иммунофармакологии / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора, С. С. Рыбалова // – 2-е изд. перероб. и доп. – Одеса, 1993. – 208 с.
79. Кресюн В.Й. Роль порушень функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в селезінці морських свинок у патогенезі алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном / В.Й.Кресюн, С.Б.Добрянський, М.С.Регада // Одеський медичний журнал. – 2010, №6 (122). – С 37-39.
80. Куряга О. В. Вікові зміни активності перекисного окиснення ліпідів і фосфоліпідного складу мембран еритроцитів / О. В. Куряга, В. П. Гейченко, К. Г. Карапетян // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 148.
81. Клиническая аллергология : руководство для практических врачей / под ред. Р. М. Хаитова. – М. : Медпресинформ, 2002. – 624 с.
82. Колб В.Г. Определение активности церулоплазмينا в крови / В.Г.Колб, В.С.Камышников // Справочник по клинической химии. – Минск, «Беларусь». – 1982. – С 290-291.
83. Ланкин В. З. Биоантиоксиданты и антиоксидантные ферменты в регуляции перекисного окисления липидов / В. З. Ланкин // Труды Всесоюзн. совещания “Биоантиоксиданты”. – Черногловка, 1983. – С. 55-61.
84. Лебедев К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // – М. : Мед. книга, 2003. – 442 с.
85. Левицька С.А. Обтяжений алергічний анамнез як маркер ризику розвитку хронічного синусіту у дітей / С.А.Левицька, І.Й.Сидорчук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т5, №2. – С 16-17.

86. 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.
87. Лисицын Ю. В. Экзогенный аллергический альвеолит / Ю. В. Лисицын, Ж. Х. Жуматов, Г. С. Суходоева // Здравоохранение Казахстана. – 1988. – № 9. – С. 20-22.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Лисицын Ю. В. Экзогенный аллергический альвеолит у пташников : метод. рек. / Ю. В. Лисицын, Г. С. Суходоева, Ж.Г. Жуматов // – Алма-Ата, 1989 – 19 с.
92. Личко В. Г. Оціночні підходи до функціональних зрушень при гіпоксії / В. Г. Личко, К. В. Слободянюк, М.П. Цюнь // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 231.
93. Личко В. Г. Аспекти пошуку антигіпоксичних засобів / В. Г. Личко, К. В. Слободянюк, М. П. Цюнь // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 231.

94. 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.
95. Мазур И. А. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Медицина сегодня в Украине. – 2005. № 15(175). – С. 18-19.
96. Мазур И. А. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 77-81.
97. Мацкевич Г. Н. Исследование антиоксидантных ферментов в эритроцитах при заболеваниях легких / Г. Н. Мацкевич, Р. Н. Короткина, А. Ш. Девликанова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – № 2. – С. 23-25.
98. Малахов В.О. Сучасні уявлення про імунонейроендокринну систему в нормі та при патології / В.О.Малахов, В.О.Монастирський // Новости медицины и фармации в Украине. – 2010. - №11-12 (331-332) – С 26-28.
99. Марченко Т.З. Гастроінтестинальні прояви харчової алергії. Огляд літератури / Т.З.Марченко, Л.П.Сакалош // Новости медицины и фармации в Украине. – 2010. - №10 (326). – С 10-12
100. Матвеева О.В. Міжнародний та вітчизняний досвід діагностики та профілактики алергічних побічних реакцій / О.В.Матвеева, О.П.Вікторов, В.Є.Бліхар // Новости медицины и фармации в Украине. – 2011. - №10 (365). – С 2-9
101. 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.
102. Микроскопическая техника / под. ред. Д. С.Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

103. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова // – М. : Медицина, 1988. – 256 с.
104. 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.
105. 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.
106. Нестеренко В. Н. Экзогенный аллергический альвеолит / В. Н. Нестеренко // Вопр. охраны материнства и детства. – 1982. – 127. – № 4. – С. 19-25.
107. Нефедов В. Б., Шергина Е. А. Функция легких у больных экзогенным аллергическим альвеолитом птицеводов / В. Б. Нефедов, Е. А. Шергина // Терапевт. архив. – 1987. – Т. 59, № 3. – С. 76-78.
108. Олейникова С. П. Особенности процессов свободнорадикального окисления липидов у женщин с патологией щитовидной железы / С. П. Олейникова, Е. В. Сомова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 237.
109. 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.
110. Овсянникова Л. М. Антиоксидантные препараты: проблема выбора / Л. М. Овсянникова, Е. В. Носач // Doctor. – 2003. – № 1. – С. 74-76.
111. 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.

112. Определение активности пероксидазы в крови / Методы исследования в профпатологии. Под ред. О. Г. Архиповой // М.: Медицина. – 1988. – С 153
113. О कोरोков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. О कोरोков. // Диагностика болезней органов дыхания. – М. : Мед. лит., 2001. – 464 с.
114. Паттерсон Р. Аллергические болезни (диагностика и лечение) / Р. Паттерсон, Л. Грэмер, П. Гринберг // – М. : Геотар, 2000. – 734 с.
115. Переслегина И. А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей / И. А. Переслегина // Лаб. дело. – 1989. – № 11. – С. 20.
116. Пыцкий В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. В. Артомасова // – 6-е издание (перераб). – К.: М : Триада, 2006. – 490 с.
117. Победьонна Г. П. Роль змін показників перекисного окиснення ліпідів, ферментів антиоксидантного захисту та метаболітів оксиду азоту у формуванні системного окислювального стресу у хворих із загостренням бронхіальної астми / Г. П. Победьонна // Лікарська справа, 2005. – № 6. – С. 36-39.
118. Подосиновичова Н. П. Новая модель для изучения антиоксидантного действия водо-растворимых препаратов в эксперименте *in vivo* / Н. П. Подосиновичова, В. В. Петров, В. Б. Долго-Сабуров, Daphnia-magna Straus // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т 68, №3. – С. 68-70.
119. Пороховська Н. В. Мембранно-протекторна та антиоксидантна властивість тіотриазоліну за умов гострого імунокомплексного процесу / Н. В. Пороховська, М. С. Регеда // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – № 3. – С. 45-50.
120. Попова Л. Д. Активність ферментів антиоксидантного захисту в крові щурів при гострому локальному запаленні / Л. Д. Попова, М. Г. Щербань, І. М. Васильєва // Одеський медичний журнал. – 2010. - №6 (122). – С 6-7

121. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований / М. И. Прохорова. – Ленинград. : Изд. Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
122. Пухлик Б.М. О простых истинах в аллергологии и не только / Б.М.Пухлик // Новости медицины и фармации в мире. – 2011. - №10 (365). – С 16-18
123. Пухлик Б. М. Патогенез аллергических заболеваний / Б. М. Пухлик // Медицина сегодня в Украине. – 2005. – № 15(175). – С. 20-21.
124. Пухлик Б. М. Алергічні захворювання : навчальний посібник / Б. М. Пухлик // – Вінниця : Нова книга, 2004. – 240 с.
125. Регеда М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт : монографія / М. С. Регеда, Р. Ю. Грицко // – вид.2-е, доп. та перероб. – Львів : Сполом, 2007. – 200 с.
126. 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.
127. 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.
128. Регеда М. С. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи у крові морських свинок за фізіологічних умов / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, І. Г. Гайдучок // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2004. – № 1. – С. 14-16.
129. Регеда М. С. Особливості змін функціонального стану процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у крові морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт та його корекція / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, І. Г. Гайдучок, О. А. Ковалишин, М. М. Регеда // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2006. – № 2. – С. 56-62.
130. Регеда М.С. Алергічні захворювання легенів / М.С.Регеда // Монографія. – Львів, 2009. – с 342

131. Регеда М.С. Зміни функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у тимусі морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазоліном / М.С.Регеда, В.Й.Кресюн, С.Б.Добрянський // Досягнення біології та медицини. – 2010. – №2 (16). – С 17-19

132. Регеда М.С. Особливості змін функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в крові мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазоліном / М.С.Регеда, С.Б.Добрянський, Ю.І.Бондаренко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Т.8, №2. – с 54-56

133. Регеда М.С. Зміни функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в мезентеріальних лімфатичних вузлах мурчаків в динаміці формування алергічного альвеоліту та корекція їх тіотриазоліном / М.С.Регеда, С.Б.Добрянський, О.А.Ковалишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2011. – Т.9, №2. – С 88-91

134. 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.

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

136. 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.
137. 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.
138. Регеда М. С. Зміни функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем в нирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція антиоксидантом тіотриазоліном / М. С. Регеда, О. А. Ковалишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2007. – Т. 5, № 1. – 32-34 с.
139. 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
140. 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
141. 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
142. Регеда М. С. Вплив антиоксиданту тіотриазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в наднирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / М. С. Регеда, О.А. Ковалишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2007. – Т. 5, № 3. – 38-40 с.
143. 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.

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

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

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

147. 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

148. 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

149. 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

150. Садляк О. В. Лімфоцитопосередковані механізми за умов хронічної гіперімунокомплексемії та вплив на них корвітину в експерименті / О. В. Садляк // Автореф. дис. канд. мед. наук. – Тернопіль, 2008. – 20 с.

151. 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.

152. Смоляний О. П. Ефективність лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічні запальні захворювання, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом / О. П. Смоляний, І. А. Гонта, Л. О. Макарова // *Новости медицины и фармации в мире.* – 2008. – № 3(234). – С. 18-19.
153. Солодова И. В. Функция внешнего дыхания у детей с синдромом бронхиальной обструкции / И. В. Солодова, В. Г. Сершенко, Н. Г. Мироненко // *Новости медицины и фармации в мире.* – 2007. – № 20(228). – С. 3-4.
154. Сутковой Д. А. Перекисно-окисні та окисно-фосфорилуючі енергогенеруючі процеси у головному мозку та крові ссавців за впливу радіаційного опромінення та гіпоксітренингу / Д. А. Сутковой, А. Б. Дмитренко, Т. А. Макарова // *Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения.* – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 252.
155. Скакун Л. Н. Использование антиоксидантов для предупреждения и устранения отрицательных последствий гипокинезии / Л. Н. Скакун // *Врачебное дело.* – 1985. – № 6. – С. 79-82.
156. Степанчук В.В. Імобілізаційний стрес і хроноритми вільнорадикального гомеостазу в білих щурах // В.В.Степанчук // *Одеський медичний журнал.* – 2010. - №6 (122). – С 8-9
157. Степаненко Г.В. Нарушения системы иммунного гомеостаза и перекисного окисления липидов у больных рецидивирующими герпетическими кератитами / Г.В.Степаненко // *Загальна патологія та патологічна фізіологія.* – 2010. – Т5, №2. – С 25-26
158. Тиотриазолин / А. Д. Визир, В. В. Дунаев, И. А. Мазур и др. // – Запорожье : НПО Фарматрон, 1996. – 27 с.
159. Тотолян А. А. Медицинские стандарты иммунологического обследования / А. А. Тотолян, Л. А. Алешина // *Мед. иммунология.* – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 379.

160. Телятников А.В. Показатели перекисного окисления липидов в тканях и сыворотке крови белых крыс при моделировании метаболического ацидоза и алкалоза / А.В.Телятников // X-і читання ім.В.В.Підвисоцького. Бюлетень матеріалів наукової конференції (26-27 травня 2011р.) – Одеса, 2011. – с.76-77
161. Тюпка Т.І. Стан ферментативної антиоксидантної системи при експериментальному пародонтиті та його корекція / Т.І.Тюпка, А.І.Лабунец // X-і читання ім.В.В.Підвисоцького. Бюлетень матеріалів наукової конференції (26-27 травня 2011р.) – Одеса, 2011. – С 80-81
162. Фещенко Ю. И. Идиопатические интерстициальные пневмонии / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисяк, Н. Е. Моногарова // Therapia. Український медичний вісник. – 2008. – № 1. – С. 34-40.
163. Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы / И. С. Фрейдлин, А. А. Тотолян. – СПб. : Наука, 2001. – 390 с.
164. Фамочкина И. И. Механизмы развития и патогенетическая коррекция стресс-синдрома / И. И. Фомочкина, В. З. Марченко, А. В. Кубышкин // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 159-163.
165. Фамочкина И.И. Антиоксиданты и ингибиторы протеолиза в терапии экстремальных состояний / И.И.Фамочкина // X-і читання ім.В.В.Підвисоцького. Бюлетень матеріалів наукової конференції (26-27 травня 2011р.) – Одеса, 2011. – С 82-83
166. Франчук А. Е. Активность фермента СОД и метаболитов ПОЛ при остром воспалительном процессе / А. Е. Франчу, А. В. Бойчук, В. А. Кумпаненко, Е. Н. Шарапановская // Врачеб. дело. – 1991. – № 9. – С. 95-96.
167. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни / Т. Р. Харрисон. – М. : Медицина. – 1995. – Кн. 1 – С. 500-537.
168. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни / Т. Р. Харрисон. – М. : Медицина. – 1995. – К. № 6. – 408 с.

169. Хиккель Х. Г. Значение компьютерной томографии при диагностике экзогенного аллергического альвеолита / Х. Г. Хиккель // Проб. туберкулеза – 1988. – № 2. – С. 21-23.
170. Хоменко А. Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А. Г. Хоменко, М. М. Авербах, И. Н. Ильина // Сов. медицина. – 1982. – № 12. – С. 51-54.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. Хоменко А. Г. Моделирование экзогенного аллергического альвеолита деревообработчиков / А. Г. Хоменко, З. В. Дума, В. В. Ерохин // Врачеб. дело. – 1992. – № 2. – С. 66-68.
177. Хоменко А. Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А. Г. Хоменко, Ст. Мюллер, В. Шиллинг // – М. : Медицина, 1987. – 280 с.
178. Чернушенко Е. Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К. : Здоров'я, 1981. – 208 с.
179. Чернушенко К.Ф. Прозапальні цитокіни як медіатори запалення при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень /

К.Ф.Чернушенко, Л.П.Кадан, О.Р.Панасюкова / Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т5, №2. – С 57-58.

180. Чернобривцев П. А. Взаимосвязь метаболизма оксида азота с состоянием перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальном гломерулонефрите / П. А. Чернобривцев // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 257.

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

182. Щербак В.В. Ингибиторы протеиназ и антиоксиданты при лечении воспаления легких в эксперименте / В.В.Щербак, А.В.Кубышкин // X-і читання ім.В.В.Підвисоцького. Бюлетень матеріалів наукової конференції (26-27 травня 2011р.) – Одеса, 2011. – С 90-91

183. 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.

184. Щепанський Ф. Й. Вплив антиоксиданта альфа-токоферолу 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.

185. 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.

186. 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.
187. 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.
188. Adams D. Molecular transductional mechanisms by which TFN-gamma and other signals regulate macrophage development / D. Adams, T. Hamilton // Immunol. Rev. – 1987. – Vol. 97. – P. 5-27.
189. Adams D.O. The biology of the granulomas / edit. H. L. Jochim. – New York, 1983. – P. 1-9.
190. Ahmed T. Hypoxic pulmonary vasoconstriction role of mast cell degranulation / T. Ahmed, W. Jr. Oliver, B. L. Frank // Amer. Rev. resp. Dis. – 1982. – Vol. 126. – P. 291-297.
191. 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.
192. Ambrosini V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. / V. Ambrosini, A. Cancellieri, M. Chilosi, M. Zompatori, R. Trisolini, L. Saragoni, V. Poletti // Eur Respir J. – 2003. – Vol. 22. – P. 821-826.
193. 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.
194. 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.

195. Amin R.S. Surfactant protein deficiency in familial interstitial lung disease. / R.S. Amin, S.E. Wert, R.P. Baughman, J.F. Jr. Tomashefski, L.M. Noguee, A.S. Brody, W.M. Hull, J.A. Whitsett // *J Pediatr.* – 2001. – Vol. 139 – P. 85-92.
196. Armanios M.Y. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. / M.Y. Armanios, J.J. Chen, J.D. Cogan, J.K. Alder, R.G. Ingersoll, C. Markin, W.E. Lawson, M. Xie, I. Vulto J.A. III. Phillips, et al. // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356 – P. 1317-1326
197. Azuma A. Placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. / A. Azuma, T. Nukiwa, E. Tsuboi, M. Suga, S. Abe, K. Nakata, Y. Taguchi, S. Nagai, H. Itoh, M. Ohi, et al // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 171 – P. 1040-1047.
198. Bates R. C. Tumor necrosis factor- α stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids / R. C. Bates, A. M. Mercurio // *Mol. Biol. Cell.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1790-1800.
199. Bauer X. Die exogen-allergische Alveolites als schwer erkennbare Krankheit / X. Bauer, C. Vogelmeier // *Med. klin.* – 1988. – Vol.83, №21. – S. 710-715.
200. Bauer H. Die allergische Alveolites // *Fortschr. Mediz.* – 1984. – Bd 100. – S. 105-108.
201. Belin L. Sawmill alveolitis in Sweden. *Int. Arch. Allergy appl. / L. Belin // Immunol.* – 1987. – Vol. 82, № 3/4. – P. 440-443.
202. 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.
203. Bergman K. Exogenallergische Alveolitis / K. Bergman, H. Kramer, B. Weisner // *Z. Erkr. Atm.* – 1981. – Bd. 157. – P. 534.
204. Bhatia M. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome / M. Bhatia, S. Moolchala // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 202. – P. 145-156.

205. 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.
206. Bonniaud P. Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF- β -mediated pulmonary fibrosis / P. Bonniaud, M. Kolb, T. Gait // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 2099-2108.
207. Burrel R. Exogenous Alveolitis / R. Burrel, R. Rylander // *Europ. J. resp. Dis.* – 1981. – Vol. 62. – P. 332-343.
208. Bjoraker J.A. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. / J.A. Bjoraker, J.H. Ryu, M.K. Edwin, J.L. Myers, H.D. Tazelaar, D.R. Schroeder, K.P. Offord // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998 – Vol. 157 – P. 199-203.
209. Blivet S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. / S. Blivet, F. Philit, J.M. Sab, B. Langevin, M. Paret, C. Guerin, D. Robert // *Chest.* – 2001. – Vol. 120 – P. 209-212.
210. 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.
211. Cegla U. Fibrosierende Alveolitis und Zungenfibrose / U. Cegla // *Klinik und Rontgen. Atemwegs-Lungenkr.* – 1988. – Pod. 14, № 4. – S. 168-172.
212. Chilosi M. Aberrant Wnt/ β -catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis / M. Chilosi, V. Poletti, A. Zamo // *Am J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 1495-1502.
213. Chryssanthopoulos F. Fibrosierende Alveolitis // *J. Asthma.* – 1983. – Vol. 20. – P. 28-296.
214. Churg A. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. / A. Churg, N.L. Muller, C.I. Silva, J.L. Wright // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol. 31 – P. 277-284.
215. Clark M. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis / M. Clark B. Cooper, S. Singh, M. Cooper, A. Carr, R. Hubbard // *Thorax* – 2001. – Vol. 56 – P. 482-486.

216. 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.
217. Costabel V. Allergic allveolitis / V. Costabel // *Therapiewoche.* - 1981. – Bd. 31. – № 5. – P. 688-693
218. Cox A. Extrinsic allergic alveolitis caused by spores of the oysten mushroom Pleorotus / A. Cox, H. Rolgering // *Europ. resp. J.* – 1988. – Vol. 1, № 5. – P. 466-468.
219. Crystal R. G. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis / R.G. Crystal, P.B. Bitterman, B. Mossman, Ml. Schwarz // *Ar Respir Cell Mol Biol.* – 2002. – Vol. 166. – P. 236-246.
220. Davies R. Allergic allveolitis / R. Davies // *Schweiz. med. Wschr.* – 1980. – Bd. 110. – S. 1839.
221. Dawson J. K. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests / J.K. Dawson, H.E. Fewins, J. Desmond, M.P. Lynch, D.R. Graham // *Thorax* – 2001. – Vol. 56 – P. 622-627.
222. Dlaye N. Alveolites allergigues extrinsegues une nouvelle circonstance etiologique / N. Dlaye, P. Adam // *Concours med.* – 1980. – Vol. 102, № 47. – S. 7315-7318.
223. Eckert H. Morfologische Untersuchungen bei fibrosierenden. Der Gehalt an Reveolar miak rophagen und Lymphozyten in Zungenparenchym. In korrelation zur krankheitsdauer / H. Eckert, J. Dvonakovskaja // *I. Erkr. Atm.* – 1988. – Vol. 170, № 2. – S. 167-171.
224. 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.
225. Flaherty K. R. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. / K. R. Flaherty, W. D. Travis, T. V. Colby, G. B. Toews, E. A. Kazerooni, B. H. Gross, A. Jain, R. L. Strawderman, A. Flint, J.P. Lynch, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164 – P. 1722-1727.

226. Fink J. Allergic allveolitis / J. Fink // J. Allerg. – 1984. – Vol.7. – P. 1-9.
227. Fink N. Allergic allveolitis exogenous / N. Fink, V.L. Moore // Basic and Clinical Aspects of Granulomatous Diseases. – New York, 1980. – P. 173-178
228. Forschbach C. Allergischen allveolitis / C. Forschbach // Internist. –1974. – Vol. 15. – P. 377-385.
229. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii / R. Fried // Biochemie. - 1975. -Vol.57, №5. - P. 657-660.
230. 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.
231. Gaggar A. Biologic markers of mortality in acute lung injury. / A. Gaggar, M.A. Olman // Clin Chim Acta. – 2006. – Vol. 372 – P. 24-32.
232. Goldstein A. Fibrosierende Alveolitis / A. Goldstein // J. Allerg. – 1978. – Vol. 61. – P. 223-229.
233. 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.
234. Hashimoto N. Bone marro derived progenitor cells in pulmonary fibrosis / N. Hashimoto, H. Jin, T. Liu // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113. – P. 243-252.
235. Haskova V. Novy zpusob stanoveni circulujicich imunokomplexy w lidskych serech / V. Haskova, J. Kaslik, M. Matejckava // Cas. Lek. Ces. – 1977. – T. 116, № 14. – S. 436-437
236. 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.
237. 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.

238. Homma S. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. / S. Homma, S. Sakamoto, M. Kawabata, K. Kishi, E. Tsuboi, N. Motoi, K. Yoshimura // Intern Med. – 2005. – Vol. 44 – P. 1144-1150.
239. 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.
240. Huslam P. Mastcells atypical lymphocytes, and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. Comparison with other interstitial lung diseases / P. Huslam, A. Dewar, P. Butcher // Amer. Rev. resp. Dis. – 1987. – Vol. 135, № 1. – P. 34-37.
241. Huuskonen M. Exogenous Alveolitis / M. Huuskonen, K. Husman // Brit. j. indust. Med. – 1982. – Vol. 41. – P. 77-83.
242. 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.
243. Jelke G. Krank durch Fortschritt. Expositconelle Besonderheiten beider exogen-Allergischen Alveolitis / G. Jelke // Allerg. – 1986. – Vol. 9, № 4. – P. 137-147.
244. Kagen D. Allergischen Alveolitis / D. Kagen, E. Steren // J. Allerg. – 1981. – Vol.68. – P. 295-298.
245. Kalluri R. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis / R. Kalluri, E. Neilson // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol.112. – P. 1776-1784.
246. 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.
247. Kanzow G. Fibrosierende Lungehenerkrankungen-Prognose und Therapie. / G. Kanzow, H. Magnussen // Med. klin. – 1987. – Vol.82, №24. – S. 877-881.
248. 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.

249. Kim D.S. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. / D.S. Kim, H.R. Collard, T.E. Jr. King // Proc Am Thorac Soc. – 2006. – Vol. 3 – P. 285-292.
250. Kim D.S. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. / D.S. Kim, J.H. Park, B.K. Park, J.S. Lee, A.G. Nicholson, T. Colby // Eur Respir J. – 2006. – Vol. 27 – P. 143-150.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. Kissler W. Morphologie der fibrosierenden Alveolitis. - Zungenfibrose. - Atemwegs-zungenkr. – 1988. – Vol. 14. – S. 165-167.
255. Kit Sel, Lee chang Woo, Fink J. // J. Zab. and din. Med – 1986. – Vol. 108, № 5. – P. 442-447.
256. Kolmodin-Hedman B. Exogen Allergischen Alveolitis / B. Kolmodin-Hedman, N. Sternberg // Amer. J. Ind Med. – 1986. – Vol. 10, N 5. – P. 310.
257. Kondoh Y. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. / Y. Kondoh, H. Taniguchi, T. Yokoi, O. Nishiyama, T. Ohishi, T. Kato, K. Suzuki, R. Suzuki // Eur Respir J. – 2005. – Vol. 25 – P. 528-533.
258. Kondoh Y. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. / Y. Kondoh, H. Taniguchi, M. Kitaichi, T. Yokoi, T. Johkoh, T. Ohishi, T. Kimura, O. Nishiyama, K. Kato, R.M. du Bois // Respir Med. – 2006. – Vol. 100 – P. 1753-1759.
259. Kubo H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. / H. Kubo, K. Nakayama, M. Yanai, T. Suzuki, M. Yamaya, M. Watanabe, H. Sasaki // Chest. – 2005. – Vol. 128 – P. 1475-1482.

260. Kumar P. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. / P. Kumar, P. Goldstraw, K. Yamada, A.G. Nicholson, A.U. Wells, D.M. Hansell, R.M. Dubois, G. Ladas // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2003. – Vol. 125 – P. 1321-1327.
261. Kust M. Allergischen Alveolitis / M. Kust, J. Sudow // *Allergologie.* – 1981. – Vol. 4. – S. 16-18.
262. Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? / W.E. Lawson, J.E. Loyd // *ProcAm Thorac Soc.* – 2006. – Vol. 3 – P. 345-349.
263. Li C. Transforming growth factor- β 3 inhibits pulmonary surfactant protein B gene transcription through SMAD3 interactions with NFX2.1 and HNF-3 transcription factors / C. Li, N. Zhu, R.C. Tan // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 383-384.
264. Li Y. Role for integrin-linked kinase in mediating tubular epithelial to mesenchymal transition and renal interstitial fibrogenesis / Y. Li, J. Yang, C. Dai // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 503-516.
265. Lindeman H. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Berlin . – 1982. – S. 1-30.
266. Lindeman H. Zum Verlauf der exogen allergischen / H. Lindeman, J. Bauer // *Allergologie.* – 1986. – Vol. 9, N 8. – P. 354-356.
267. Martinez F.J. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. / F.J. Martinez, S. Safrin, D. Weycker, K.M. Starke, W.Z. Bradford, T.E. King, K.R. Flaherty, D.A. Schwartz, P.W. Noble, G. Raghu, et al. // *Ann Intern Med.* – 2005. – Vol. 142 – P. 963-967.
268. Masszi A. Central role for Rho in TGF- β 1-induced α -smooth muscle actin expression during epithelial-mesenchymal transition / A. Masszi, C. Di Ciano, G. Sirokmany // *Am. J. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 911-924.
269. Mathys H. Differenzierte Therapie der fibrosierenden Alveolitis / H. Mathys // *Dtsch. Arztezt.* – 1987. – Vol. 84, N 15. – S. 712-713.
270. Mathys H. Fibrose Alveolitis / H. Mathys // *Therapie Wschr.* - 1981. - Bd. 30. – S. 675-687.

271. Mehrad B. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. / B. Mehrad, M.D. Burdick, D.A. Zisman, M.P. Keane, J.A. Belperio, R.M. Strieter // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2007. – Vol. 353 – P. 104-108.
272. Meleniewska-Maciszewska A. Przydatność antygenów nieizolowanych z wydalin gołębi do prób serologicznych w rozpoznawaniu alergicznego zapalenia pcherzyków płucnych u hodowców gołębi / A. Meleniewska-Maciszewska // *Pneumonol.* – 1980. – Vol. 49, № 9. – S. 609-617.
273. Milanowski J. Próba identyfikacji czynnika przyczynowego alveolitis alergica w wybranej grupie chorych, przy zastosowaniu metod mikrobiologicznych i immunologicznych / J. Milanowski // *Pneumonol.* – 1988. – Vol. 56, № 3. – S. 100-105.
274. Minarik L. Allergice alveolitis / L. Minarik // *Pthiseol. Cech.* – 1984. – Vol. 44. – P. 184-194.
275. Minarik L. Novšie pohľady na patogenezu exogenných alergických alveolitíso ich aplikácia na naše prípady z obdobia rokov 1975-1984 / L. Minarik, V. Votrubová, V. Pkorná // *Stud. Pucnumol. Pttiseol. cech.* – 1987. – Vol. 47, № 10. – P. 643-650.
276. Molina C. Fibrose Alveolitis / C. Molina // *Schweiz. med. wschr.* – 1982. – Bd. 112. – S. 192-203.
277. Molina C. Je poumon des éleveurs d'oiseaux / C. Molina, D. Caillad // *Rev. prat.* – 1987. – № 12, – P. 49-50.
278. Moore B.B. CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury. / B.B. Moore, J.E. Kolodnick, V.J. Thannickal, K. Cooke, T.A. Moore, C. Hogaboam, C.A. Wilke, G.B. Toews // *Am J Pathol.* – 2005. – Vol. 166 – P. 675-684.
279. Moore B.B. The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis. / B.B. Moore, L. Murray, A. Das, C.A. Wilke, A.B. Herrygers, G.B. Toews // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2006. – Vol. 35 – P. 175-181.
280. Mukae H. Raised plasma concentrations of alpha-defensins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. / H. Mukae, H. Liboshi, M. Nakazato, T.

Hiratsuka, M. Tokojima, K. Abe, J. Ashitani, J. Kadota, S. Matsukura, S. Kohno // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57 – P. 623-628.

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

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

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

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

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

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

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

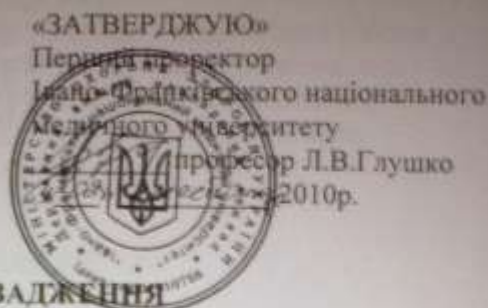
288. Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights in its pathogenesis / A. Pardo, M. Seiman // *Int. J. Biochem. Cell Biol*. – 2002. – Vol. 34. – P. 1534-1538.

289. Pittet J.F. TGF- β 3 is a critical mediator of acute lung injury / J.F. Pittet, M. Griffiths, T. Geiser // *J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 107. – P. 1537-1544.
290. Popp W. Immunozytologische und immunohistochemische Nachweismethoden bei der exogenen allergischen Alveolitis / W. Popp, O. Braun // *Prax. klin. Pneumol.* – 1988. – Bd. 42, № 7. – S. 549-550.
291. Raghu G. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / G. Raghu, K.K. Brown, W.Z. Bradford // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 125-133.
292. Raghu G. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. / G. Raghu, T.D. Freudenberger, S. Yang, J.R. Curtis, C. Spada, J. Hayes, J.K. Sillery, C.E. Pope, C.A. Pellegrini // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol. 27 – P. 136-142.
293. Rergusson R. Fibrosierende Alveolitis / R. Rergusson // *Thorax.* – 1984. – Vol.39. – P.2 94-298.
294. Raghu G. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis a case series. / G. Raghu, S.T. Yang, C. Spada, J. Hayes, C.A. Pellegrini // *Chest.* – 2006. – Vol. 129 – P. 794-800.
295. Rice A.J. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias: an autopsy study / A.J. Rice, A.U. Wells, D. Bouros, R.M. du Bois, D.M. Hansell, V. Polychronopoulos, D. Vassilakis, J.R. Kerr, T.W. Evans, A.G. Nicholson // *Am J Clin Pathol.* – 2003. – Vol. 119 – P. 709-714.
296. Rishman A. Exogenen Allergischen Alveolitis / A. Rishman // *Pulmonary diseases and disorders.* – New York, 1980. – Vol. 1. – P. 2.
297. Rogedux Y. Remont De Sloovere L. Alveolite allergique extrinseque chez. Les endiviers / Rogedux Y. // *Zarkc. Med.* – 1986. – Vol. 6, № 7. – P. 335-337.
298. Sakamoto S. Fatal acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia initially in the right lung after surgery lobectomy for left lung cancer [in Japanese]. / S. Sakamoto, S. Homma, M. Kawabata, T. Kono, K. Seki, K. Nakata, K. Yoshimura // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* – 2004. – Vol. 42 – P. 760-766.

299. Salvaggio J. Recent advances in pathogenesis of allergic alveolitis / J. Salvaggio // *Clin. and Exp. Allerg.* – 1981. – Vol. 20, № 2. – P. 137-144.
300. Saydain G. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. / G. Saydain, A. Islam, B. Afessa, J.H. Ryu, J.P. Scott, S.G. Peters // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 166 – P. 839-842.
301. Schmidt M. Proteasen-übergewicht und Funktionsverschlechterung / M. Schmidt // *Klin. Pneumol.* – 1988. – Vol. 42, № 3. – P. 86-88.
302. Schramek H. Loss of active MEK1-ERK1/2 restores epithelial phenotype and morphogenesis in transdifferentiated MDCK cells / H. Schramek, E. Feifel, I. Marschitz // *Am. J. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. 652-661.
303. Schwartz DA. The importance of gene-environment interactions and exposure assessment in understanding human diseases. / D.A. Schwartz // *J Expo Sci Environ Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16 – P. 474-476.
304. Selman M. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis / M. Selman, A. Pardo // *Am J. Respir Cell Mol E.* – 2003. – Vol. 29. – P. S93-S96
305. Selman Moises. Effect of lung T lymphocytes of fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis and extrinsic allergic alveolitis / Selman Moises // *Thorax.* – 1990. – Vol. 45, № 6. – P. 451- 455.
306. Semenzato G. Current conception bronchoalveolar lavage cells in extrinsic allergic alveolitis / G. Semenzato // *Respiration.* – 1988. – Vol.54, № 1. – P. 59-65.
307. Sexton D.W. Human alveolar epithelial cells engulf apoptotic eosinophils by means of integrin- and phosphatidyl-serine receptor-dependent mechanisms: a process upregulated by dexamethasone / D.W. Sexton, M.G. Blaylock, G.M. Walsh // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2001. – Vol.108. – P. 962-969.
308. Socal-cllinguy A. Exogenen Allergischen Alveolitis / Socal-cllinguy A. // *Amer. Rev. resp. Dis.* – 1982. – Vol. 126. – P. 464-467.
309. Standinger H., Siew V. Die akute Alveolitis / H. Standinger, V. Siew // *Tagliche prax.* – 1988. – Vol. 29, № 2.-S. 223-235.

310. Steinfeld C. Alveolitis associated with S ulphamethoxypyridazine / C. Steinfeld, J. Wiggins // *Thorax*. – 1989. – Vol. 44, № 1. - P. 310.
311. Sweet M.P. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. / M.P. Sweet, M.G. Patti, L.E. Leard, J.A. Golden, S.R. Hays, C. Hoopes, P.R. Theodore // *J Thome Cardiovasc Surg*. – 2007. – Vol. 133 – P. 1078-1084.
312. Tajima S. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. / S. Tajima, K. Oshikawa, S. Tominaga, Y. Sugiyama // *Chest*. – 2003. – Vol. 124 – P. 1206-1214.
313. Tiitto L. Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. / L. Tiitto, R. Bloigu, U. Heiskanen, P. Paakko, V.L. Kinnula, R. Kaarteenaho-Wiik // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61 – P. 1091-1095.
314. Travis W.D. American Thora Society/European Respiratory Society international multidisciplin consensus classification of the idiopathic interstitial pneumoni / W.D. Travis, T.Jr. King, E.D. Bateman // *Am J. Resp Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 265. – P. 277-304.
315. Tsakiri K. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telemorase. / K. Tsakiri, J. Cronkhite, P. Kuan, C. Xing, G. Raghu, J. Weissler, R. Rosenblatt, J. Shay, C. Garcia // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2007. – Vol. 104 – P. 7552-7557.
316. Utz J.P. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. / J.P. Utz, J.H. Ryu, W.W. Douglas, T.E. Hartman, H.D. Tazelaar, J.L. Myers, M.S. Allen, D.R. Schroeder // *Eur RespirJ*. – 2001. – Vol. 17 – P. 175-179.
317. Vanderstappen M. Gallium-67 scanning in the staging of cryptogenetic fibrosing alveolitis and hypersensitivity pneumonitis / M. Vanderstappen, J. Mornex // *Europ. resp. J*. – 1988. – Vol. 1, № 6. – P. 517-522.
318. Ware L.B. The acute respiratory distress syndrome / L.B.Ware, M.A. Matthay // *N. Engl. J. Med*. – 2000. – Vol. 342. – P. 1334-1349.

319. Warren P. Extrinsic allergic alveolitis / P. Warren // *Med. Int.* - 1987. - Vol. 2, № 37. – P. 1547-1550.
320. Wattré P. Allergic alveolitis exogenous / P. Wattré, D. Duriez, A. Dewilde // *Sem. hop. Paris.* – 1986. – Vol. 62, № 42. – P. 3381-3386.
321. Widera A. Transcytosis of GCSF-transferrin across rat alveolar epithelial cell monolayers / A. Widera, K.J. Kim, E.D. Crandall, W.C. Shen // *Pharm. Res.* – 2003. – Vol. 20. – P.1231-1238.
322. Wimander K. Recognition of allergic alveolitis in the trimming department of Smedisk / K. Wimander, L. Belin // *Europ. J. Dis.* – 1980. – Vol. 61. – P. 163-168.
323. Xu Y.D. Chronic release of active TGF- β 1 by the alveolar epithelial cell (AEC) line, L-2 results in connective tissue (CT) synthesis and conversion of L-2 cells to a fibroblast-like phenotype / Y.D. Xu, J. Hua, R. O'Connor, N. Khalil // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2003. – Vol. 67. – P. 572.
324. Xu Y.D. Release biologically active TGF- β 1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis / Y.D. Xu, J. Hua, A. Mui // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. L527-L539.
325. Yu L. TGF- β 1 receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF- β 3 responses / L. Yu, M.C. Hebert, Y.E. Zhang // *EMBO J.* – 2002. – Vol.21. – P. 3749-3759.
326. Yuksel M. Acute exacerbation of interstitial fibrosis after pulmonary resection. / M. Yuksel, M.O. Ozyurtkan, K. Bostanci, R. Ahiskali, N. Kodalli // *Ann Thorac Surg.* – 2006. – Vol. 82 – P. 336-338.
327. Zeisberg M. BMP-7 counteracts TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury / M. Zeisberg, J. Hanai, H. Sugimoto // *Nat. Med.* – 2003. – Vol.9. – P. 964-968.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патогенетичні механізми порушень прооксидантної і антиоксидантної систем в імункомпетентних органах при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Добрянський Степан Богданович, Кресюн Валентин Йосипович, Регеда Михайло Степанович.
3. **Джерело інформації:** С.Б. Добрянський, В.Й. Кресюн, М.С. Регеда. Порушення функціонального стану прооксидантно - антиоксидантної систем в кістковому мозку морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотриазоліном //Одеський медичний журнал. – 2010. - № 5. – С 20-23.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Алергія», «Патофізіологія зовнішнього дихання».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

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

Л.М.Заяць



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково - педагогічної роботи
 Тернопільського державного медичного
 університету імені І.Я. Горбачевського
 професор І.Р. Мисула
 « 05 » жовтня 2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патогенетичні механізми порушень прооксидантної і антиоксидантної систем в імунокомпетентних органах при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
- Розроблювачі:** Добрянський Степан Богданович, Кресюк Валентин Йосипович, Регада Михайло Степанович.
3. **Джерело інформації:** С.Б. Добрянський, В.Й. Кресюк, М.С. Регада. Порушення функціонального стану прооксидантно - антиоксидантної систем в кістковому мозку морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотриазоліном //Одеський медичний журнал. – 2010. - № 5. – С 20-23.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патофізіологія зовнішнього дихання».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри патологічної фізіології
 Тернопільського державного
 медичного університету ім. І.Я. Горбачевського
 док. мед. наук, професор

М.Р. Хара

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково - педагогічної роботи

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

член. корп/АМНУ проф. М.Р.Гжегоцький



» 7 грудня 2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патогенетичні механізми порушень прооксидантної і антиоксидантної систем в імунокомпетентних органах при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Добрянський Степан Богданович, Кресюн Валентин Йосипович, Регеда Михайло Степанович.
3. **Джерело інформації:** С.Б. Добрянський, В.Й. Кресюн, М.С. Регеда. Порушення функціонального стану прооксидантно - антиоксидантної систем в кістковому мозку морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотриазоліном //Одеський медичний журнал. – 2010. - № 5. – С 20-23.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет, кафедра імунології та алергології.
5. **Термін впровадження:** 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Імунокомплексна патологія».
7. **Зауваження та пропозицій:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри імунології та алергології
ЛНМУ ім. Данила Галицького
док. мед. наук, професор



В.В. Чоп'як



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчальної роботи
Львівського медичного інституту
доцент О.М. Гуменюк

1 червня 2010р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патогенетичні механізми порушень прооксидантної і антиоксидантної систем в імунокомпетентних органах при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Добрянський Степан Богданович, Кресюн Валентин Йосипович, Регеда Михайло Степанович.
3. **Джерело інформації:** С.Б. Добрянський, В.Й. Кресюн, М.С. Регеда. Порушення функціонального стану прооксидантно - антиоксидантної систем в кістковому мозку морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотріазоліном //Одеський медичний журнал. – 2010. - № 5. – С. 20-23.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський медичний інститут, кафедра анатомії, фізіології та патології.
5. **Термін впровадження:** 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Алергія», «Патофізіологія зовнішнього дихання».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри анатомії, фізіології та патології
кандидат медичних наук, доцент

С.Р. Косий



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

за науково - педагогічної роботи

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

член. кор. АМНУ проф. М.Р.Гжегоцький

«11» жовтня 2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патогенетичні механізми порушень прооксидантної і антиоксидантної систем в імункомпетентних органах при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Добрянський Степан Богданович, Кресюн Валентин Йосипович, Регеда Михайло Степанович.
3. **Джерело інформації:** С.Б. Добрянський, В.Й. Кресюн, М.С. Регеда. Порушення функціонального стану прооксидантно - антиоксидантної систем в кістковому мозку морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотріазоліном //Одеський медичний журнал. – 2010. - № 5. – С 20-23.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Алергія», «Патофізіологія зовнішнього дихання».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патологічної фізіології
ЛНМУ ім. Данила Галицького
док. мед. наук, професор

М. С. Регеда

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково - педагогічної роботи

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

член. кор. АМНУ проф. М.Р.Гжегоцький



«20» жовтня 2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патогенетичні механізми порушень прооксидантної і антиоксидантної систем в імунікомпетентних органах при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Добрянський Степан Богданович, Кресюн Валентин Йосипович, Регада Михайло Степанович.
3. **Джерело інформації:** С.Б. Добрянський, В.Й. Кресюн, М.С. Регада. Порушення функціонального стану прооксидантно - антиоксидантної систем в кістковому мозку морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотріазоліном //Одеський медичний журнал. – 2010. - № 5. – С 20-23.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет, кафедра фармакології.
5. **Термін впровадження:** 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Антиоксиданти».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри фармакології
ЛНМУ ім. Данила Галицького
док. мед. наук, професор

О.Р. Піняк