

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

На правах рукопису

Щепанський Федір Йосипович

УДК: 616.24-008.7.001:616.056.3-059

**Роль порушень прооксидантно-антиоксидантних процесів
у патогенезі 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-2008

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5
Вступ	6
Розділ 1. Огляд літератури. Сучасне уявлення про етіологію, патогенез, клініку, діагностику та лікування екзогенного алергічного альвеоліту.....	11
1.1. Етіологія та патогенез.....	11
1.2. Клінічна картина та діагностика	22
1.3. Сучасні методи лікування.....	32
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	35
2.1. Експериментальна модель алергічного альвеоліту.....	35
2.2. Методи досліджень	37
2.2.1. Визначення дієнових кон'югатів	37
2.2.2. Визначення малонового діальдегіду.....	37
2.2.3. Дослідження активності супероксиддисмутази.....	38
2.2.4. Визначення активності каталази.....	38
2.2.5. Визначення вмісту Т-лімфоцитів у крові.....	39
2.2.6. Визначення вмісту В-лімфоцитів у крові.....	40
2.2.7. Кількісне визначення циркулюючих імунних комплексів у крові.....	40
2.2.8. Статистичне опрацювання одержаних результатів.....	41
Розділ 3. Зміна показників імунної системи в крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті.....	42
3.1. Вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	43
3.2. Вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин	47
3.3. Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові тварин в різні періоди розвитку експериментального	

алергічного альвеоліту..... 50

Розділ 4. Порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у крові морських свинок з алергічним альвеолітом та його корекція антиоксидантом альфа-токоферола ацетатом.....57

- 4.1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічному альвеоліті58
- 4.2. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і ферментативна активність антиоксидантної системи в крові морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом в залежності від статі тварин.....64
- 4.3. Вплив антиоксиданту альфа-токоферола ацетату на вміст в крові продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті.....67

Розділ 5. Зрушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в легеневій тканині морських свинок за умови розвитку експериментального алергічного альвеоліту та його корекція антиоксидантом альфа-токоферола ацетатом.....73

- 5.1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....74
- 5.2. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і ферментативна активність антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок при

експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин.....	79
5.3. Вплив антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті.....	82
Розділ 6. Характеристика порушень функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в печінковій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та його корекція антиоксидантом альфа-токоферолу ацетатом.....	87
6.1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в печінковій тканині тварин в різні періоду розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	87
6.2. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в печінковій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин.....	91
6.3. Вплив антиоксиданта альфа-токоферолу ацетату на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність антиоксидантної системи в печінковій тканині тварин при експериментальному алергічному альвеоліті	93
Розділ 7. Аналіз та узагальнення отриманих результатів	98
Висновки.....	112
Список використаних джерел.....	114
Додатки.....	147

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АА – алергічний альвеоліт

АОА – антиоксидантна активність

АОС – антиоксидантна система

АТФА – альфа-токоферол ацетат

ДК – дієнові кон'югати

екзогенний АА – екзогенний алергічний альвеоліт

експериментальний АА – експериментальний алергічний альвеоліт

ІК – імунні комплекси

КАСК – комплементарна активність сироватки крові

КЛ – каталаза

ЛП – легені пташника

МДА – малоновий диальдегід

МПАА – модельний процес алергічного альвеоліту

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ПОС – прооксидантна система

СОД – супероксиддисмутаза

Т-ч-Е-РОЛ – теофілінчутливі субпопуляції лімфоцитів

Т-р-Е-РОЛ – теофілінрезистентні субпопуляції лімфоцитів

ХЕАА – хронічний експериментальний алергічний альвеоліт

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП - церулоплазмін

ВСТУП

Актуальність теми. Алергічні захворювання займають велику питому вагу в клініці внутрішніх хвороб. Вони охоплюють понад 10% населення земної кулі і мають тенденцію до неухильного росту [2, 3, 69, 75, 99].

Проблема вивчення патофізіологічних механізмів розвитку екзогенного алергічного альвеоліту (екзогенного АА), його діагностики та лікування за останні десятиліття стала особливо актуальною і набула соціально-економічного значення [13, 107, 155, 166, 168, 192, 233, 292].

На сьогодні екзогенний алергічний альвеоліт розглядається як імунно-алергічне захворювання легень, яке характеризується дифузним ураженням альвеол та термінальних бронхіол і проявляється у вигляді дифузно-розсіяних альвеолітів [166, 168, 174].

У практичній діяльності лікаря має місце як гіпо-, так і гіпердіагностика цього захворювання. Несвоєчасна, а тим більше неправильна, діагностика, а також неадекватне і недосконале лікування призводить до розвитку різноманітних ускладнень, періодів непрацездатності, інвалідності, економічних збитків [59, 155].

Зараз уже відомі етіологічні фактори захворювання, про те механізми формування екзогенного АА до кінця нез'ясовані. Зокрема, не вивченими залишаються питання, які стосуються функціонального стану та ролі процесів прооксидантної і антиоксидантної систем в патогенезі АА, тим більше в різні періоди розвитку захворювання в залежності від статі. У доступній нам літературі відсутні дослідження показників пероксидації ліпідів та активності антиоксидантної систем (АОС) в крові, легеневій та печінкових тканин при алергічному альвеоліті та їх корекція.

З огляду на це, проблема екзогенного АА є актуальною і потребує подальших як експериментальних, так і клінічних досліджень.

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 фар-

макологічна корекція” (№ державної реєстрації 0106U012669). Дисертант є співви-
конавцем теми.

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

Мета дослідження: З'ясувати роль та порушення функціонального стану
прооксидантної і антиоксидантної та імунної систем в патогенезі експериментально-
го алергічного альвеоліту в різні періоди його формування в залежності від статі та
їх корекція антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом (вітаміном Е ацетатом).

Завдання дослідження:

1. Вивчити стан (неспецифічних та специфічних) клітинних та гумораль-
них механізмів пошкодження і захисту в різні періоди розвитку експериме-
нтального алергічного альвеоліту в залежності від статі.
2. Дослідити вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність
антиоксидантних ферментів у крові морських свинок на 30-у, 40-у, 60-у до-
би експериментального алергічного альвеоліту.
3. Визначити зміну показників пероксидації ліпідів та антиоксидантних
ферментів в легеневій тканині при експериментальному алергічному альве-
оліті в залежності від статі тварин в різні періоди його формування.
4. З'ясувати рівень активності ферментів антиоксидантної системи та вміст
показників перекисного окиснення ліпідів в печінковій тканині морських
свинок в динаміці експериментального алергічного альвеоліту.
5. Встановити коригуючий вплив антиоксиданта альфа-токоферола ацета-
ту на порушений функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної си-
стем в крові, легеневій та печінковій тканинах при експериментальному
алергічному альвеоліті.

Об'єкт дослідження: гіперімунокомплексний процес, відтворений на мор-
ських свинках із використанням моделі алергічного альвеоліту.

Предмет дослідження: показники процесів перекисного окиснення ліпідів
та активності ферментів антиоксидантної системи, неспецифічної резистентності
організму, імунологічної реактивності інтактних тварин і морських свинок з експе-

риментальним алергічним альвеолітом до та після введення альфа-токоферола ацетату.

Методи дослідження:

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

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено та охарактеризовано функціональний стан прооксидантних і антиоксидантних систем в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту та доведено їх участь в механізмах його формування.

Вивчено неспецифічні і специфічні механізми пошкодження та захисту на різних рівнях організації організму при експериментальному алергічному альвеоліті, які значно розширюють та поглиблюють існуючі знання про патогенез захворювання.

Вперше показано, що за умови розвитку експериментального алергічного альвеоліту найшвидше починає знижуватись активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині (на 40 добу), водночас ці показники знаходяться на рівні контрольних величин в печінці та були підвищеними у крові, але на 60-у добу різко знижувались у всіх зазначених тканинах, переважно у легенях. Вперше доведено, що експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується поступовим зростанням показників перекисного окиснення ліпідів – ДК (дієнові кон'югати), МДА (малоновий діальдегід) на 30-у і 40-у доби, досягаючи найвищих величин у пізній період його розвитку (60-а доба) та помірним зниженням активності ферментів АОС – каталази і СОД (супероксиддисмутаза) починаючи з 40-ї доби (в легенях) і особливо у пізній період формування (60-а доба) АА. Ці процеси були біль-

ше виражені у самок, ніж у самців. Встановлено залучення Т і В – систем імунітету в механізмі розвитку АА.

З'ясовано, що стан неспецифічної резистентності організму та імунної системи суттєво змінюється – зростає вміст ДК і МДА, В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів великих, середніх і малих розмірів та знижується рівень СОД, каталази, Т-лімфоцитів (на 40-у та особливо на 60-у доби) в легеневій, печінковій тканинах і крові при експериментальному АА.

Практичне значення отриманих результатів. Результати виконаних досліджень розширюють існуючі уявлення про патогенез експериментального алергічного альвеоліту, а також роль у цих механізмах циркулюючих імунних комплексів та продуктів пероксидації ліпідів, глибину та серйозність метаболічних змін в легенях та в печінці і вплив на ці процеси альфа-токоферолу ацетату. Виражена антиоксидантна дія альфа-токоферолу ацетату вказує на доцільність подальшого вивчення його в клінічній практиці з метою корекції цих порушень за умов алергічного альвеоліту та розробки методичних рекомендацій.

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

Практичні та наукові результати можна використати в процесі післядипломної підготовки лікарів-пульмонологів, алергологів, терапевтів, магістрів, у практичній охороні здоров'я алергологам, терапевтам, пульмонологам, сімейним лікарям.

Особистий внесок здобувача. Автором відповідно до поставленої мети та завдань дослідження було здійснено самостійно пошук, огляд літератури за темою роботи, розроблено програму досліджень, відтворено модель алергічного альвеоліту у морських свинок, засвоєно методики дослідження.

Самостійно виконав усю експериментальну частину роботи. Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача. Особисто проведено статистичне опрацювання одержаних результатів, облік і аналіз первинного матеріалу. Написано самостійно розділи дисертації, сформульовано висновки.

В опублікованих зі співавторами наукових працях здобувачу належать основні ідеї, практичний матеріал та їх узагальнення. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено фактичні дані отримані дисертантом.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено на I Міжнародній науково-практичній конференції “Науковий потенціал світу 2004” (Дніпропетровськ, 2004), на кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту (Львів, 2005), на II Міжнародній науково-практичній конференції “Сучасні наукові дослідження 2006” (Дніпропетровськ, 2006), на кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Львів, 2006), на V міжнародній науково-практичній конференції „Наука і освіта” (Дніпропетровськ, 2007), на II міжнародній науково-практичній конференції „Ключові аспекти наукової діяльності – 2007” (Дніпропетровськ, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації надруковано 13 наукових праць, з них 4 статті у провідних фахових виданнях ВАК України, 1 монографія, 4 статті у журналах та збірниках наукових праць, 4 тези доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ЕКЗОГЕННОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

1.1. Етіологія та патогенез

Проблема вивчення патофізіологічних механізмів розвитку екзогенного алергічного альвеоліту (екзогенного АА), його діагностики та лікування за останні десятиріччя стала особливо актуальною і набула як економічного, так і соціального значення [2, 3, 69, 107, 155, 169, 174, 175, 192, 233, 247, 248, 259].

За результатами дослідження різні форми екзогенного алергічного альвеоліту складають близько 2,3% від числа захворювань бронхолегеневого апарату [155, 164, 166].

В даний час екзогенний алергічний альвеоліт розглядається як імунно-алергічне захворювання легень, яке характеризується дифузним ураженням альвеол та термінальних бронхіол і проявляється у вигляді дифузно-розсіяних альвеолітів [13, 155, 156, 166, 168, 233, 257]. Цим терміном позначено групу захворювань з дифузним ураженням легень, що виникають внаслідок алергічних реакцій легеневої тканини на інтенсивні і тривалі інгаляції певних алергенів [22, 106, 192, 230, 175, 258, 259].

На сьогодні описано понад двадцять професій, серед яких виникає екзогенний АА і відомо до тридцяти видів цього захворювання [108, 109, 156, 166, 174, 233, 226, 227, 248].

Описано такі назви екзогенного алергічного альвеоліту, виходячи з характеру інгалюючих частин, які викликають розвиток цього захворювання. Це "легені фермера", "легені пташника", "легені любителя птиць", "хвороба голубоводів", "легені осіб, які працюють з солодом", "легені грибника", "хвороба тютюноводів", "легені мельника", "хвороба робітника деревообробного підприємства", "хвороба сортувальника шерсті", "легені особи, яка працює з миттям сиру", алергічна пневмонія,

екзогенний гранулематоз легень, преципітинова пневмонія, алергічний пневмоніт [39, 107, 156, 175, 192, 230, 249].

Причиною розвитку екзогенного АА є алерген, який в основному міститься у повітрі і потрапляє в організм людини інгаляційним шляхом. Суттєве значення має розмір вдихаючих частин та їх кількість; вважають, що частини до 5 мкм можуть легко досягти альвеол і викликати сенсibiliзацію. Постійне вдихання тих або інших речовин переважно пов'язано з певною професією або за родом занять осіб, які захворіли, тому число назв екзогенного АА безперервно зростає [22, 118, 164, 176, 192, 253].

Роль алергену при екзогенному АА виконують різні речовини. Здебільшого це спори грибів, які знаходяться у прілому сiні, корі клена, цукровій тростині; рослинний порошок, білкові антигени, лікарські препарати, антигени домашнього пилу. Крім цього, сприяти розвитку екзогенного АА може спадкова схильність до цього захворювання [168, 185, 164, 229, 230].

Одним з різновидів екзогенного АА є "легені пташника", які виникають внаслідок вдихання специфічних антигенів, що містяться в пір'ї, пташиному калі, тканинах птахів і виявляється в 5-8% пташників. Здебільшого етіологічними чинниками захворювання у пташників є професійні алергени: пір'я, пух, пташиний кал, мікроорганізми, комбікорм, сироватка крові [22, 62, 63, 64, 106, 107, 169, 265]. В літературі описано розвиток екзогенного АА в осіб, які мали контакт з тютюном на різних етапах його впливу та переробки [230, 249, 250, 256].

Ю.Н.Гончаров, В.Е. Николаев [40] описали випадок алергічного альвеоліту після введення фолікуліну жінкам, що спостерігається в осіб, які мають тривалий контакт з фолікуліном.

N. Dlaye, C. Adam [265] спостерігали виникнення екзогенного АА у робітників ковбасного, сирового та шампінйонового виробництва.

Після прийому алкоголю відомий випадок розвитку гострого токсико-алергічного альвеоліту.

Екзогенний АА зустрічається у жителів сільськогосподарських районів. Встановлено, що причиною є алергічна реакція на деякі види грибів, інтенсивний

ріст яких відмічається в житлових приміщеннях при зміні технології збирання сіна [175, 164, 233].

К. Wimander, L.Belin [332] встановили у робітників відділку очищення лісу шведського лісопильного заводу, розвиток екзогенного АА внаслідок сенсibiliзуючого впливу окремих фунгіцидних речовин, які використовувалися для виготовлення деревини з метою запобігання його від розмноження грибів, особливо пентахлорфенолів.

Р.Cox, Н. Rolgering, L.Grienvan [262] спостерігали розвиток екзогенного АА в 4 осіб (2 жінок і 2 чоловіків), які мали безпосередній контакт з грибами *Pleurotuspsreatus*.

У жінки після тривалого прийому сульфадіметоксипіридазину протягом 12 місяців по 1г в день розвинулося це захворювання [255]. Також відмічали випадок розвитку екзогенного АА в медичного працівника, який переїхав у нове службове приміщення [299].

Ж.Milanowski [302] показав важливе значення для точної етіологічної діагностики екзогенного АА проведення мікробіологічного аналізу матеріалів навколишнього середовища (зразки промислового сиру та рослинного порошу), а також суттєву роль у цьому процесі імунологічного дослідження.

Таким чином, етіологічні чинники екзогенного алергічного альвеоліту розподіляються на декілька груп [164, 192, 233, 155]:

1) термофільні актиноміцети; 2) пліснява (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*); 3) порох рослинного та тваринного походження (дерев'яна та шерстяна); 4) білкові антигени (пташиний кал, пір'я, домашній порох, підстилка); 5) харчові антигени (сир, гриби, мука, солод); 6) медикаменти (пеніцилін, нітрофурані, солі золота, ферменти); 7) інсектициди.

Алергічна реакція III типу – є основною, за якою перебігає екзогенний алергічний альвеоліт [71, 72, 166, 168, 164, 176, 233, 336].

Причиною алергічних реакцій цього типу є розчинні алергени, що повторно потрапляють в організм, наприклад, медикаменти (пеніцилін, сульфаніламіді та ін.), антитоксичні сироватки, плазма крові, гомологічні γ -глобуліни, харчові продук-

ти (молоко, яєчний білок та ін.), інгаляційні алергени (домашній пил), бактеріальні та вірусні антигени; а також ті, що утворюються в самому організмі, наприклад, при розвитку інфекцій, гельмінтозах, пухлинному рості, парапротейнеміях та ін [69].

Імунологічна стадія полягає у тому, що антиген і антитіло (IgG, IgM) знаходяться у вільному стані (не є компонентами клітин і не фіксовані на поверхні клітин). Їх взаємодія відбувається в крові і міжклітинній рідині. IgG і IgM мають здатність утворювати преципітати при їх контакті з антигеном. Ці преципітати називаються імунними комплексами, а хвороби, в патогенезі яких вони відіграють значну роль, імунокомплексними. Високий рівень преципітуючих IgG та IgM виявляється на 5-7 добу після появи антигену в організмі [69, 71, 72].

Виділяють такі види імунних комплексів:

- а) великі комплекси – утворюються в надлишку антитіл. Вони швидко видаляються з кровотоку макрофагами, тому не мають патогенної дії;
- б) преципітовані, нерозчинні комплекси – утворюються в еквівалентних співвідношеннях антигену і антитіл. Як і попередні, вони швидко видаляються з кровотоку і тому пошкодження не викликають. Виключенням є випадки, коли такі комплекси утворюються на фільтруючій мембрані, наприклад в клубочках нирок;
- в) невеликі розчинні комплекси – утворюються у великому надлишку антигену або у разі одновалентних антигенів. Дані комплекси циркулюють в організмі тривалий час, але володіють слабкою пошкоджувальною дією [69, 71, 72, 107];
- г) розчинні комплекси проміжної величини. Вони утворюються в невеликому надлишку антигену. Їх середня молекулярна маса складає 900 тис. – 1 млн дальтон. Саме ці комплекси є причиною розвитку алергічних реакцій III типу [69, 71].

В нормі елімінація (видалення) імунних комплексів здійснюється за участю комплементу і макрофагів. Комплекси, що не видаляються з кровотоку, затримуються в капілярах тканин організму, де активують систему комплементу, викликають притік лейкоцитів, активацію і позаклітинне вивільнення ферментів. Це призводить до порушення мікроциркуляції і до вторинного ураження тканин, в яких є фіксований імунний комплекс аж до некрозу.

Патогенні властивості циркулюючих імунних комплексів визначаються наступними чинниками:

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

Розвитку імунокомплексних пошкоджень сприяють:

- 1) порушення системи комплементу;
- 2) функціональні дефекти системи мононуклеарних фагоцитів;
- 3) умови, при яких швидкість утворення імунних комплексів значно перевищує швидкість їх елімінації [69, 155].

Якщо імунні комплекси утворюються в крові або лімфі, а потім фіксуються в різних тканинах і органах, то розвивається системна (генералізована) форма алергії (наприклад – сироваткова хвороба).

Якщо імунні комплекси формуються поза судинами і фіксуються в певних тканинах, розвиваються місцеві форми алергії (наприклад, мембранозний гломерулонефрит, васкуліти, периартеріїти, альвеоліти, феномен Артюса).

Найчастіше імунні комплекси фіксуються в стінках мікросудин, на базальній мембрані гломерул нирок, у підшкірній клітковині, на клітинах міокарду, синовіальних оболонках і в суглобовій рідині. Місцеві алергічні реакції III типу завжди супроводжуються розвитком запалення [69, 148, 155].

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

Активуються біохімічні системи плазми крові: система комплементу; калікреїн-кінінова система; система згортання крові. Активація двох останніх пов'язана з пошкодженням імунними комплексами судинної стінки, що призводить до активації фактора Хагемана.

Активація гранулоцитів і мононуклеарних клітин супроводжується виділенням ними ряду інших БАР (лейкотрієнів, простагландинів, хемоатрактантів, вазоактивних агентів, прокоагулянтів і ін.), лізосомальних ферментів, основних катіонних білків, вільних радикалів і пероксидів, що потенціює і розширює масштаб і ступінь пошкодження клітин і неклітинних структур. Гістамін, серотонін

відіграють велику роль в алергічних реакціях III типу. Джерелом їх є тканинні базофіли, тромбоцити і базофіли крові. Вони активуються C3а- і C5а-компонентами комплементу. Супероксидний аніон-радикал також приймає участь у розвитку реакцій цього типу.

Патофізіологічна стадія полягає у тому, що на 10-14-у добу, у зв'язку з пошкодженням тканин під впливом імунних комплексів і розвитком гострого запалення, з'являються клінічні ознаки захворювання. Підвищення проникності стінок судин призводить до набряку тканин і сприяє проникненню імунних комплексів середнього і малого розміру з крові у тканини, у тому числі – в стінки судин з розвитком васкулітів. Активація проагрегантів і прокоагулянтів створює умови для тромбоутворення, порушення мікроциркуляції, ішемії тканин, розвитку в них дистрофії і некрозу (наприклад, феномен Артюса, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові). Утворення преципітатів сприяє порушенню мікроциркуляції з розвитком некрозу. Крім того, фіксація імунних комплексів через Fc-рецептори на поверхні нейтрофілів, тромбоцитів зумовлює поглинання і руйнування даних клітин макрофагами. Внаслідок цього розвивається нейтропенія, тромбоцитопенія [69, 165, 164, 166].

Імунокомплексні механізми мають значення в патогенезі наступних груп захворювань: захворювання, зумовлені екзогенними антигенами (екзогенний алергічний альвеоліт, сироваткова хвороба, деякі форми алергії на лікарські препарати), аутоімунні хвороби (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, вузликовий періартеріт, тиреоїдит Хашімото), інфекційні хвороби (гепатит В, гломерулонефрит).

Імунокомплексні реакції відтворюють в експерименті шляхом одноразового введення тварині великої дози чужорідної сироватки. Внаслідок цього розвивається *сироваткова хвороба*. Перші її морфологічні і клінічні ознаки з'являються на 8 добу і досягають максимуму на 12-14 добу після введення сироватки. В експерименті можна моделювати і місцевий імунокомплексний процес – *феномен Артюса*. Кроликам підшкірно з інтервалами в 5 діб вводять 0,5–1 мл кінської сироватки. Починаючи з 3-го введення поступово сповільнюється розсмоктування введеної сироватки і з'являється запальна реакція: гіперемія, набряк, який збільшується після

кожного наступного введення сироватки. Після 4–5 ін'єкцій виникає інтенсивна запально-некротична реакція шкіри і підшкірної клітковини в місці введення. Феномен Артюса можна одержати не тільки на шкірі, але і у внутрішніх органах. Для його розвитку потрібне значне накопичення преципітинів в крові. Сполука преципітинів з білком-алергеном викликає утворення імунних комплексів (преципітатів), які ушкоджують ендотелій капілярів і викликають запалення [69].

Відомо, що основну роль в патогенезі екзогенного алергічного альвеоліту відіграє імунокомплексний механізм пошкодження тканин [155, 156, 171, 174, 164, 228, 229, 233, 264, 265]. Починається цей процес, як правило, з потрапляння в організм алергену, який викликає сенсibiliзацію. Це проявляється утворенням антитіл до певного антигену. При цьому велике значення мають преципітуючі антитіла, які утворюють з алергеном імунні комплекси. Останні фагоцитуються та метаболізуються здебільшого без шкідливих для організму наслідків. В окремих випадках ці комплекси відкладаються в стінках альвеол і дрібних бронхіолах, викликаючи запалення, яке проявляється бронхіолітом та альвеолітом [156, 176].

Сприяє відкладенню імунних комплексів підвищена проникність судинної стінки, яка виникає у разі включення реагінового (I типу) алергічного механізму. При цьому з опасистих клітин або базофілів виділяються вазоактивні аміни; з них найважливішу роль відіграють речовини, які виділяються з тромбоцитів під дією тромбоцитаактивууючого фактора. Властиво вони зумовлюють підвищення судинної проникності і тим самим сприяють включенню імунокомплексного механізму пошкодження тканин (III тип алергічної реакції). До цих двох механізмів здебільшого приєднується (IV тип) реакція сповільненого типу, яка супроводжується утворенням гранулем. Її приєднання викликано 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 [107, 108, 109, 166].

Встановлено також можливість активації комплементу за альтернативним або навіть за класичним шляхом, алергенами з деяких грибів або екстрактами з по-

роху запліснявілого сіна, антигенного впливу тютюну та інших джерел алергенів [165, 169, 192, 233, 272].

В експерименті було виявлено участь в патогенезі екзогенного АА реакції, яка викликана активованими альвеолярними макрофагами [116]. У літературі є вказівки на те, що в сироватці крові 80% хворих з "легенями фермера" були знайдені преципітуючі антитіла до антигенів гниючого сіна. Патогенна роль антитіл у хворих з "легенями фермера" в даний час заперечується, так як у великого проценту практично здорових фермерів, які мають контакт з гниючим сіном, також виявлено преципітуючі антитіла [22, 164, 233, 265].

В патогенезі екзогенного АА поряд з імунопатологією, викликаною утворенням імунних комплексів, важливу роль відіграють клітинно-опосередковані реакції. Разом з тим, до цього часу немає повного уявлення про ступінь та характер участі кожного з імунопатологічних механізмів в розвитку хвороби. Не на достатньому рівні вивчені питання місцевої імунопатології, що також має суттєве значення в патогенезі екзогенного АА, через те, що проникнення етіологічного агенту відбувається через респіраторний тракт, і реакція легень в багатьох випадках буде визначати початок та подальший розвиток хвороби. Залишаються також не виясненими різні аспекти взаємозв'язку та взаємодії локальних та системних процесів при цьому захворюванні. Практично до кінця не вивчено питання імунопатогенезу із врахуванням стану імунної системи [103, 104, 105, 106].

Хоча дослідженнями [103, 105, 107, 108, 110] показано, що розвиток хронічного екзогенного АА зумовлений клітинно-опосередкованими механізмами, де найбільшу роль відіграють місцеві процеси, а не системні реакції. Місцеві зміни в прикореневих лімфовузлах легень не співпадають з такими в периферичній крові. Роботами [108, 233] показано, що важливе значення в патогенезі цього захворювання має вивчення локального легеневого імунітету. Дослідження бронхолегеневого лаважу доводить участь легень в імунітеті при екзогенному АА. Ряд авторів [109, 139, 141] вважають, що суттєву роль в розумінні патогенезу екзо-

генного АА відіграють наявність бактеріальної флори в харкотинні хворих на екзогенний АА.

З'ясовано, що неоднозначні та небагаточисленні існують дані про генетичні механізми екзогенного АА. У хворих з "легенями фермера" виявлено підвищення антигенів НІАВ88 і НІА. Автори [164] встановили, що фактором розвитку АА може бути схильність фенотипу НІА, зокрема наявність АГВ8, а також часті передуючі захворювання легень іншого генезу.

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

У роботах [81, 169, 175], які присвячені вивченню механізмів розвитку екзогенного алергічного альвеоліту, зокрема при його різновидності "легені пташника" показано, що у формуванні екзогенного АА приймають участь неспецифічні і специфічні механізми пошкодження та захисту організму.

Встановлено, що рівень імуноглобулінів М, G, E у крові не змінювався у пташників з факторами ризику, а також з преморбідним станом і у робітників птахофабрик, які контактували з алергеном. В цей же час зростає вміст цих імуноглобулінів у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт як при гострій, так і 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 [168, 169, 175].

Дослідження хворих на хронічну форму АА, які працювали на птахофабриці з тривалістю контакту з птицею від 2 до 40 років (щоденно від 30 до 40 хвилин), встановили зниження в сироватці крові імуноглобулінів А, натомість рівень Ig G і М не відрізнявся від здорових осіб. У роботі Лисицина Ю.В. [107] показано, що в пташників зі стажем роботи на птахофабриці 5-9 років підвищується рівень циркулюючих імунних комплексів в 50% пташників, зростає вміст імуноглобулінів А, G, знижується лізоцим на активність та кількість Т-клітин в сироватці крові. У хво-

рих на хронічну форму екзогенного АА спостерігається значне збільшення глобулінових фракцій, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ [103, 104, 107, 108, 109, 110].

Важливе значення для вивчення патофізіологічних механізмів при екзогенному АА мають дослідження у хворих циркулюючих імунних комплексів через те, що вони здебільшого в організмі виконують захисну функцію, але разом з тим за певних обставин ЦІК можуть відігравати роль пошкоджуючих факторів. Результати досліджень показали, що у хворих на гостру форму екзогенного АА підвищується ЦІК. Ці дані дають підставу разом з іншими тестами стверджувати про залучення імунокомплексного механізму пошкодження тканин при цьому захворюванні [169]. М.С.Регеда [169, 175] вивчаючи у хворих на гостру хронічну форму екзогенного АА показник теофілінчутливих та теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів, виявив зниження їх у крові, що свідчило про пригнічення клітинної ланки імунітету. Водночас, з'ясовано, що показники В-лімфоцитів у хворих з гострою формою екзогенного АА, а також у пташників з факторами ризику, з преморбідним станом і у робітників птахофабрики, які контактують з алергенами не змінювалися порівняно з контрольною групою [169].

Дослідження комплементарної активності сироватки крові у хворих зі стажем роботи на птахофабриці 1-5 років показало [175] зниження її, що свідчить про пригнічення захисних властивостей крові і організму в цілому. КАСК у хворих за умови стажу роботи 6-10 років і 11-15 років зазнала зворотніх змін. Цей показник навпаки підвищувався, що, очевидно, говорить про стимуляцію біологічної функції комплементу та його компенсаторних властивостей. Найбільший стаж роботи на птахофабриці (16-20 років) не позначився на КАСК. Даний тест не відрізнявся від показників контрольної групи.

У роботі [169] показано, що у хворих на хронічну форму екзогенного алергічного альвеоліту в залежності від стажу їх роботи на птахофабриці змінюються окремі показники електролітного обміну. Знижується вміст фосфору, і зростає рівень калію у сироватці крові хворих, особливо зі стажем роботи 11-20 років, що говорить про розвиток гіперкаліємії та гіпофосфоремії. Інші електроліти – натрій,

кальцій, хлор не зазнавали суттєвих достовірних змін. Ці тести знаходилися на рівні групи здорових осіб (контроль).

Ці факти дозволяють думати про участь калію та фосфору в механізмах пошкодження при екзогенному АА.

Доведено [169, 175], що у хворих зі стажом роботи від 1 до 20 років на птахофабриці зростають НСТ-тест, показники пошкодження нейтрофілів та лімфоцитів, фагоцитарна активність лейкоцитів, активність кислої фосфатази в лімфоцитах, та знижується активність лужної фосфатази в нейтрофілах периферичної крові, що свідчить про включення механізмів пошкодження та захисту, стимуляцію процесів метаболізму лейкоцитів в умовах дії антигенних факторів.

Дослідження неспецифічних показників загальнофізіологічної реактивності організму у хворих на екзогенний АА – білірубину, холестеролу, загального білка, альбумінів і глобулінів, активності аспартатамінотрансферази і аланін-амінонотрансферази в крові показали зростання рівня білірубину, холестеролу, альфа-, 1-, 2-, бета- і гама-глобулінів, активності АСТ і АЛТ та зниження вмісту альбумінів, що свідчить про порушення білкового, ліпідного та пігментного обмінів при даному легеневому захворюванні [168, 169, 175].

Виявлено ознаки біохімічного синдрому цитолізу гепатоцитів, які є наслідком імунологічних механізмів пошкодження печінки, що проявляється високою активністю амінонотрансфераз у сироватці крові, гіпербілірубінемією, гіперхолестеринемією, дезпротейнемією.

Встановлено [168, 169, 175], що у робітників птахофабрики гуморальний дизферментоз (підвищення активності одних ферментів - гідроксибутиратдегідрогенази, амілази та зниження активності інших - АЛТ, АСТ, КФК, ЛФ, церулоплазміну, гама-глутамілтрансферази в сироватці крові), який виникає раніше ніж проявляються зміни показників імунної системи, специфічних показників пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів, клінічної картини, рентгенологічних ознак ураження легенів і розцінювався нами як прояв передхвороби екзогенного АА [169]. Визначено функціональний стан поліморфно-ядерних лейкоцитів у хворих при екзогенному АА - як

один з основних ланок неспецифічних механізмів захисту. З'ясовано, що екзогенний алергічний альвеоліт викликає глибокі зміни на клітинному, органному, системному та організовому рівнях організації організму, які проявляються зростаючою активністю ферментів лейкоцитів (лужна фосфатаза в лімфоцитах), рентгенологічними ознаками ураження легенів, порушенням функціонального стану печінки, розладами Т і В-систем імунітету, зсувами специфічної і неспецифічної реактивності організму [168, 169, 174].

Таким чином, як видно з короткого огляду літератури, що патофізіологічні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту є до кінця не вивченими. Однак відомо, що найважливіше місце посідає в патогенезі цього захворювання імунокомплексний механізм пошкодження тканин. Разом з тим, пізніше включається в алергічний процес I, II і IV типи алергічних реакцій. Жодних публікацій ми не знайшли, які б стосувалися змін процесів ПОЛ і АОС в крові і в різних тканинах морських свинок як в експерименті так і в клініці. Тому, подальші наші експериментальні дослідження мають важливе значення для розкриття окремих аспектів патогенезу цього легеневого захворювання.

1.2. Клінічна картина та діагностика

Клінічна картина екзогенного алергічного альвеоліту перебігає у гострій, підгострій або хронічній формах захворювання [81, 116, 164, 279].

Гостра форма екзогенного АА здебільшого виникає через 5-8 годин після контакту з алергеном і швидко зникає після припинення дії його [22, 39, 116, 164, 166, 188, 192, 233, 286].

Хворі скаржаться на кашель, задишку, остуду, лихоманку. Об'єктивно в гострій стадії екзогенного АА під час аускультатії виявляється крепітація по усій поверхні легень, жорстке дихання. У разі залучення в процес дрібних бронхів додатково появляються свистячі хрипи [81, 116, 118, 188].

При екзогенному алергічному альвеоліті виявляються рестриктивні рідше обструктивного характеру, порушення функцій легень з вираженими ознаками зниження дифузії газів [133, 134]. Проявом цього є гіпоксемія та альвеолярна гіпервентиляція. Ознаки обструктивних порушень, як правило, незначні. Вони зростають у разі залучення в процес дрібних бронхітів та бронхіол [116, 134, 247].

Дослідженнями ряду авторів [118, 134, 155, 156] показано навпаки, що провідним функціональним проявом екзогенного АА є обструктивний синдром, який свідчить про порушення бронхіальної прохідності.

За даними В.Б.Нефедова, Е.А.Шергина [134] спостерігали у 59 хворих на екзогенний АА різні варіанти клінічного перебігу: за типом бронхіту, пневмонії і розвитку фіброзу легень.

В літературі описано розвиток екзогенного АА у дітей віком від 15 місяців до 9,5 років [74, 247, 279, 280]. Встановлено (за допомогою радіологічного обстеження та легеневих функціональних проб) в дітей можливість виникнення фіброзу легень з тривалим процесом регенерації легеневої тканини. У багатьох хворих на екзогенний АА відсутні ознаки бронхіту та бронхоспазму, еозинофілія та інші клініко-лабораторні ознаки алергізації [133, 164, 192].

Клінічні симптоми та функціональні легеневі порушення спонтанно зникають на протязі 12-48 годин, рентгенологічна картина нормалізується в останні 10-20 днів [81, 103, 107]. Активність екзогенного АА оцінювали за вираженістю [141] клінічних ознак (задишка, підвищення температури), лабораторними показниками (підвищення ШОЕ, рівня сіалових кислот, С-реактивного білка, циркулюючих імунних комплексів в крові) та рентгенологічними даними (вогнищеві та інтерстиціальні зміни, наявність збільшених бронхопульмональних лімфатичних вузлів).

Гострий перебіг одного з різновидів екзогенного АА "легені пташника" виникає здебільшого після короткочасної, але зате достатньої інтенсивної експозиції антигену, навіть у разі невеликого стажу роботи пташників на птахофабриці. Це в основному відбувається під час генерального прибирання цехів, зміни підстилки, пересадки та підрахунку чисельності птиці. Робота такого роду супроводжується

різким збільшенням заповищеності виробничих приміщень птахофабрик. Через декілька годин після цих робіт в деяких пташників відмічається грипоподібні симптоми - підвищення температури до 38-39°C, м'язові болі, сухий кашель, головні болі, нежить, задишка, біль в грудній клітці. Ці ознаки поступово зникають, як правило, через 2-3 доби [103, 169].

Клінічними спостереженнями [292, 293] встановлено розвиток екзогенного АА у людей, які були зайняті вирощуванням та переробкою ендівія, рослин з роду цукорія. У хворих через 8-10 годин після контакту з алергеном з'являлись задишка, сухий кашель, біль у м'язах, нездужання, лихоманка, які зникли через 48-72 години після припинення роботи [164, 233].

Підгострий перебіг екзогенного алергічного альвеоліту розвивається у разі повторного контакту пташників з алергеном, при цьому клінічні та рентгенологічні зміни зникають значно повільніше [22, 164, 192], ніж при гострому процесі захворювання. Досить часто альвеоліт перебігає під маскою гострого респіраторного захворювання (ГРЗ), тому неодноразове його повторення поступово призводить до прогресування захворювання, виникає підгостра форма. Це трапляється вже не тільки після порохових робіт як при гострому екзогенному АА, але і щоденно, без істотного зв'язку з роботою в цеху. Клінічна картина підгострого перебігу захворювання проявляється приступоподібним сухим кашлем з періодичною появою слизового в'язкого харкотиння, задишкою, яка виникає у разі фізичного навантаження на птахофабриці, відчуттям важкості в грудній клітці, лихоманкою, схудненням, погіршенням загального стану пташника до кінця робочого дня. У вихідні дні та під час відпустки клінічна картина менш виражена, у разі поновлення роботи на птахофабриці - збільшується. Досить часто в анамнезі хворі вказують на попередньо перенесені повторні ГРЗ, грип, бронхіт, пневмонії, задишки [107, 108, 109, 174, 176]. Під час аускультатії вислуховується жорстке дихання, розсіяні сухі хрипи. У разі загострення підгострого екзогенного АА виявляється прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, появляється С-реактивний білок [164, 192].

Хронічний перебіг екзогенного АА розвивається внаслідок тривалого (багаторічного) впливу антигену на організм людини [227].

За даними [22, 192] до хворих з хронічною формою відносять осіб, в яких захворювання тривало більше, ніж один рік. Клінічна картина характеризується стабільно ознаками дихальної та серцевої (переважно правошлуночкової) недостатності. Це проявляється кашлем з виділенням харкотиння, задишкою, затрудненим диханням, відчуттям важкості в грудній клітці.

Під час аускультатії легенів вислуховується дрібноміхурцеві хрипи з обидвох сторін, жорстке дихання [22, 192, 227].

Дослідженнями [284, 285, 286] показано розвиток екзогенного АА у голубоводів. В обстежених осіб без клінічних ознак в сироватці крові виявлено підвищення титрів імуноглобулінів G [62, 63, 64].

Діагностика гострого альвеоліту в типовому варіанті перебігу захворювання складається з анамнестичних даних (контакту з алергеном), клінічної картини та результатів рентгенологічного дослідження легенів. Суттєве значення для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту має постановка внутрішньо-шкіряних проб, проведення провокаційних інгаляційних тестів та врахування результатів серологічного та імунологічного досліджень [22, 23, 103, 104, 105, 109, 233, 291, 301].

Серологічні дослідження дають можливість визначити різні види антитіл до підозрюваних алергенів у переважній більшості обстежених хворих. Здебільшого застосовують методи подвійної дифузії за Оухтерлоні в агарі для виявлення преципітуючих антитіл і більш чутливі реакції це імуофлюоресценції та радіо імунологічні [62, 63, 64, 106, 107, 110, 166, 169].

Одержано високі титри преципітинових антитіл до досліджуваного антигену може свідчити про його етіологічне значення тільки за наявності клінічних, рентгенологічних та функціональних проявів захворювання, так як в 30-40% практично здорових людей, які мають контакт з такими антигенами, виявляються преципітинові антитіла в діагностичних титрах [107]. Для уточнення діагнозу екзогенного АА окремим хворим проводять провокаційну пробу, під час якої хворого поміщають

в обстановку, в якій він захворів, та оцінюють, які при цьому відбуваються зміни стану хворого. Якщо причиною альвеоліту підозрюється мікрофлора, яка знаходиться в установках зволожувачів повітря, необхідно проводити таку пробу. В зв'язку з можливістю погіршення стану хворого під час проведення такої проби, її слід здійснювати в окремих випадках і з великою обережністю [62, 63, 64].

У важких випадках для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту проводять провокаційні інгаляційні тести [133, 176, 233].

Бронхоальвеолярний лаваж – показник місцевого імунітету [141, 164, 176, 192]. Встановлено, що в бронхоальвеолярному лаважі під час дії запліснявілого сіна спостерігалось підвищення числа макрофагів та нейтрофілів, а через 3 тижні різке зростання лімфоцитів [103, 104, 169, 233, 286].

Дослідженнями W. Popp, O. Braun [311] виявлено збільшення абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, особливо клітин з популяції супресорів, та зменшення В-лімфоцитів в рідині бронхоальвеолярного лаважу в хворих на екзогенний АА [139, 141]. Для цього захворювання характерний лімфоцитарний альвеоліт з перевагою Т-клітин, який визначається під час дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу. Встановлено [104, 105, 279, 280], що в активній фазі захворювання здебільшого зустрічаються клітини з супресорним та цитотоксичним фенотипом ТЗ+, Т8+, НПК1. Проводили бронхоальвеолярний лаваж хворим на екзогенний АА, які мали контакт з органічним порошком, і виявили значне підвищення кількості опасистих клітин, а також лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів в рідині бронхоальвеолярного лаважу. Здебільшого екзогенний алергічний альвеоліт супроводжується розвитком нейтрофільного альвеоліту, який може бути діагностований шляхом повторного дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу [164, 233]. Клінічними дослідженнями [107, 141] у хворих на екзогенний АА в період загострення встановлено розвиток лімфоцитозу і високі показники Т-лімфоцитів в рідині бронхоальвеолярного лаважу. Описано підвищений рівень протеолітичних ферментів (капепсину, імунореактивної еластази) в бронхоальвеолярній рідині [140, 141, 156, 157, 164, 192, 233, 335].

Л.В.Борисенко [22] розрізняє обов'язкові та додаткові діагностичні критерії екзогенного АА. До обов'язкових відносяться: 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 тестів належать типові зміни, які не можна пояснити іншими захворюваннями [227].

Суттєве діагностичне значення має рентгенологічне дослідження легень. У хворих на гострий екзогенний АА відмічається підсилення сітчастості легеневого рисунку та слабо виражені дрібновогнищеві дисеміновані тіні в легенях. Після припинення контакту з алергеном вони спонтанно зникають [58, 59, 164, 192, 233].

Рентгенологічна картина підгострого екзогенного АА характеризується сітчастою деформацією легеневого рисунку, яка виникає за рахунок інтерстиціального компоненту. У пацієнтів на екзогенний АА рентгенологічні зміни в легенях, проявляються гранульоматозними утвореннями, що набувають рис поліморфізму формування конгломерату [103, 104, 156, 169]. Рентгенологічні ознаки проявляються появою більш вираженого пневмосклерозу та прогресуванням дисемінованих вогнищевих змін в легенях, інколи спостерігається рентгенологічна картина, яка описана як “сотові легені”, особливо за умови хронічного перебігу екзогенного АА [164, 169, 168, 175, 233].

Л.И.Дмитриева, Е.Н.Дженжера [58] згрупували зміни у рентгенологічні симптомокомплекси в залежності від рівня і характеру переважно структурних порушень при екзогенному АА, їх розповсюженості та динаміки:

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

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

- 1) наявність емфіземи;
- 2) симптом "матового скла", який здебільшого виражений у кортикодіафрагмальних відділах легенів;
- 3) розвиток крайового медіастинального фіброзу;
- 4) наявність полів "провалу" між крайовими полями фіброзу;

- 5) розвиток кортикального інтерстиціального фіброзу, який зумовлений плевральним компонентом та лімфостазом у поверхневій лімфатичній сітці;
- 6) наявність дрібних мономорфних гранульом і комплексних інтерстиціально-вузликкових тіней;
- 7) порушення функції діафрагми.

Рентгенологічна картина при паренхіматозно-інтерстиціальному симптомокомплексі у хворих на екзогенний АА є різною. Поліморфізм рентгеносеміотики зумовлений насамперед характером тканинних реакцій - перевага ексудативного типу "запалення". Рентгенологічне дослідження хворих на екзогенний АА дозволяє встановити не лише ураження бронхолегеневих структур, але і визначити фазу його розвитку, характер ускладнень та формування репаративних перетворень у легенях, середостінні та діафрагмі [58, 166].

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

Гранульоматозний рентгеносимптомокомплекс у хворих на екзогенний АА визначається наявністю вогнищево-подібних тіней гранульом, що вказують на можливість переходу рентгенологічних змін з одного варіанту у інший. Рентгенологічний метод дослідження дозволяє виявити не лише морфологічний субстрат динамічних змін, але і дати функціональну характеристику системи дихання. Найбільш інформативним є метод рентгенопневмополіграфії за допомогою якого можливе одночасне дослідження трьох синхронно діючих дихальних компонентів: реберно-груднинного, діафрагмального та м'язово-еластичного апарату трахеобронхіальної системи.

М.С. Регода (1996) [169] виявив у хворих на гостру форму екзогенного АА рентгенівські зміни у легенях у вигляді підсилення сітчастості легеневого малюнка (9 осіб), появи дрібновогнищевих дисемінованих тіней у легенях (7 чоловік) і у 2 пташників із 18 зміни були відсутні. За умови припинення контакту хворих з алергенами клінічні ознаки та рентгенівські зміни зникали через декілька днів, а у випадку нового контакту спостерігалось поновлення клініко-рентгенологічної картини.

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

Важливе значення для діагностики екзогенного АА підкреслює Х.Г.Хиккель [225] має застосування комп'ютерної томографії. Вона дозволяє встановити наявність інтерстиціальних і паренхіматозних дифузних змін, виявити зміни у ділянці верхівок легень та середостіння, уточнити локалізацію та відношення збільшених медіастинальних і прикореневих лімфатичних вузлів до прилеглих анатомічних утворень [65, 225].

Для діагностики екзогенного АА використовують сканування легень з гелієм-67. При екзогенному АА відмічаються підвищені показники фіксації гелія в легенях [246, 247]. Окремі автори рекомендують в незрозумілих випадках діагностики цього захворювання проводити відкриту біопсію легень [33, 65, 171].

Як видно із вищевикладеного, що екзогенний алергічний альвеоліт захворювання, яке характеризується значним поліморфізмом клінічних і особливо рентгенологічних проявів. Цей поліморфізм зумовлений етіологічними і морфологічними особливостями, характером перебігу та фазою розвитку захворювання.

На сьогодні відомо більше тридцяти видів екзогенних алергічних альвеолітів. Окремі найбільш розповсюджені уже описані в цьому розділі. Проте лікарі практично не ознайомлені з такими видами альвеолітів, які рідше спостерігаються у діяльності терапевтів, пульмонологів, профпатологів. Йде мова про альвеоліти, які зумовлені використанням зволожувачів та аератів, а також низькомолекулярними сполуками і літній тип цього захворювання. Властиво нижче описані такі види альвеолі-

тів. Один з різновидів ЕАА викликаний використанням аератів та зволожувачів повітря.

Для позначки цих альвеолітів використовують такі терміни: лихоманка, яка пов'язана з підвищеною вологістю; “вентиляційні легені”; лихоманка, викликана водою бані.

Лихоманка, пов'язана з підвищеною вологістю на робочому місці і спеціальним мікрокліматом, вперше була описана ще у 1956 р. На сьогодні вважається, що провідним патогенетичним агентом у таких випадках є ендотоксини грамнегативних бактерій. Ці захворювання надзвичайно важко діагностувати. Їх виявлено у робітників друкарень, медичного персоналу, що працюють в операційній. Гострий приступ захворювання при цій патології виникає через декілька годин після контакту з джерелом забруднення і виражається грипоподібними ознаками – остуда з підвищенням температури тіла до 40°C, кашель, задишка, біль в кінцівках. Характерним є виявлення гострих проявлень при першому (після перериву) контакті з джерелом патогенного впливу (“хвороба понеділка”). Всупереч цьому, при щоденній експозиції (наприклад, на робочому місці) гострі епізоди спостерігаються лише у перші дні і зникають до кінця тижня [168, 233].

У деяких наукових працях вказується на ще одну особливість цих захворювань – відсутність легеневих функціональних змін, а також рентгеноморфологічних порушень. З цією думкою важко погодитися, оскільки висновок, зроблений на основі спостережень гострих форм захворювання, коли експозиція із спеціальними джерелами патогенної дії усувається на ранніх стадіях захворювання. Разом з тим, відомі публікації про хронічні форми цих захворювань, які супроводжувались значними змінами структури та функції легень. При даних захворюваннях виявляють преципітуючі антитіла до мікрофлори. Як тест-антигени при виявленні антитіл використовувались культуральні екстракти, фільтрати мікроорганізмів або забруднена вода випаровувачів. Інші імунологічні феномени при цих захворюваннях не вивчались [233].

Екзогенні алергічні альвеоліти викликані низькомолекулярними сполуками, зокрема застосуванням медикаментів. Механізм дії лікарських препаратів тваринного походження (пітуїтрин, адіурекрин), які використовуються у вигляді інгаляцій

для лікування нецукрового діабету не відрізняється від інших складних антигенів-індукторів ЕАА. Це захворювання може бути зумовлений лікарськими препаратами з низькою молекулярною масою (пеніцилін, стрептоміцин, антимиотичні препарати, метотрексат, азатіоприн, G-меркаптопурин. Дослідженнями [233] встановлено 5 випадків ЕАА, викликаних застосуванням медикаментів (аміодорон, нітрофурантоїн, ацебуталол, солі золота). У всіх хворих є високий рівень клітинно-опосередкованих імунних реакцій з перевагою Т-лімфоцитів з супресорною активністю. Описано альвеоліт, який виник в результаті використання препаратів золота для лікування ревматоїдного артриту. Патогенез розвитку ЕАА, зумовлений медикаментами, очевидно, пов'язаний не тільки з імунними механізмами, але і з токсичним впливом препаратів. Подібний механізм патогенних реакцій формується і у тих випадках виникнення ЕАА в результаті дії солей важких металів кобальту. У літературі відомі алергічні ураження легенів, які виникають внаслідок впливу деяких сполук діізоціанату (діізоціанат толуолу, діізоціанат гексаметилену, діізоціанат дифенілметану). Вони широко використовуються в автомобільній та лакофарбовій промисловості, у виробництві ізоляційних матеріалів. Для всіх видів легеневої патології, зумовленої впливом низькомолекулярних сполук характерним є наявність різних токсичних уражень як локальних, так і загальних [230,231,233].

Літній тип екзогенного алергічного альвеоліту вперше описав японський автор Kawai T. (1984). Для цього захворювання характерним є масовість та “епідемічність” розповсюдження. Названий вид альвеоліту відрізняється вираженою сезонністю. Спостерігається літом протягом багатьох років і досить часто в одних і тих осіб. Вважається, що основною етіопатогенетичною основою виникнення захворювання є сезонні забруднення повітря мікробами (*Criptococcus neoformans*). Поряд з уже відомою клінічною картиною ЕАА, нерідко спостерігаються геморагічні та некротичні ангіни. При ЕАА цього типу в уражених ділянках домінують Т-супресорні клітини. Відомо, що збільшення числа цих клітин свідчить про хороший прогноз захворювання, так як супресорна активність регулює ступінь утворення гранульоми [168,233].

Порівняно недавно у 1984 р. описано у робітника овочесховища сезонне виникнення (в кінці вересня) гострих проявів типового ЕАА. Були виявлені мікрооргані-

зми-індуктори захворювання: *Alternaria tenuis*, *Penicillium notatum*. У даному випадку сезонність була пов'язана з вегетативним циклом пліснявілих грибів [231,232,233].

Існує ще один вид алергічної патології (бісіноз), викликаний рослинним порошком. Бісіноз – професійне захворювання легенів, яке спостерігається у робітників, що зайняті обробкою природних барвистих речовин (бавовни, льону). Симптоми захворювання виявляються у робітників зі стажем роботи не менше 4 років. Дослідження аутопсійного матеріалу (43 випадки) виявило, що при бісінозі вміст у бронхах хрящової, гладком'язової і залозистих тканин значно вищий ніж у нормі, на всіх рівнях бронхіального дерева. Зміни у тканинах легенів (гранульоми, фіброз) таких як при ЕАА не спостерігалось. Клінічними ознаками бісінозу є відчуття стискання у грудній клітці, сухий кашель, затруднене дихання, підвищення температури тіла, головний біль, сухість та подразнення у горлі. Ці симптоми з'являються у перший (після перериву) робочий день (“синдром понеділка”) через декілька годин після.

1.3. Сучасні методи лікування

Лікування екзогенного алергічного альвеоліту починається з усунення алергенів, які оточували хворих і викликали захворювання та припинення контакту пацієнта з цими алергенами [22, 107, 156, 166, 174, 175, 192, 233]. Медикаментозна терапія не є обов'язковою і за умови розвитку легкого перебігу захворювання ознаки хвороби зникають самостійно після припинення контакту з алергеном [155, 156, 229]. У гострій, а здебільшого при підгострій, стадії захворювання слід застосовувати глюкокортикоїдні препарати (по 1-1,5 мг преднізолону на 1 кг маси тіла хворого на добу). Ці лікарські засоби призначаються, як правило, у тяжких випадках захворювання, декілька тижнів з наступним поступовим зменшенням дози аж до повної їх відміни. Тривалість лікування кортикостероїдами виключно індивідуальна та залежить від клінічного ефекту того, як хворий переносить дані препарати [155, 166, 168]. Також описано ефект від призначення інталу [155, 169]. Окремі автори [164, 192, 229] рекомендують лікарські препарати та фізіотерапевтичний вплив, який

спрямований на підвищення резистентності організму при екзогенному АА, зокрема вітамінотерапія, застосування різних адаптогенів (елеутерокока, пантокрину) в загальноприйнятих дозах курсами по 3-4 тижні; періодичне опромінення ультрофіолетовими променями (кварц).

В зв'язку з виявленими зрушеннями в імунній відповіді організму у разі лікування пташників з алергічними захворюваннями в комплексній терапії доцільно включати препарати імуномодуючої дії (нуклеїнат натрію, теофілін) [107, 229].

Для лікування хворих з підгострим та хронічним перебігом екзогенного АА призначають купреніл по 150-200 мг на добу впродовж 4-6- місяців [62, 63, 64, 137, 168, 229].

Пропонують [128, 287, 288] застосовувати для лікування антигістамінні та бронхолітичні засоби. В останні десятиріччя для лікування хронічного екзогенного АА, який перебігає з фіброзом легеневої тканини, використовують Д-пеніциламін, цитостатики [279, 280]. Рациональне працевлаштування хворого та припинення контакту з етіологічними факторами поряд з призначенням антигістамінних, бронхолітичних та кортикостероїдних засобів для терапії екзогенного алергічного альвеоліту [128, 170, 175, 274] має винятково важливе значення.

Відомо, що головним фактором терапії екзогенного алергічного альвеоліту є попередження подальшого контакту людей з антигеном [164, 155, 156, 189, 192].

Позитивні результати лікування екзогенного АА одержали внаслідок застосування гемосорбції, екстракорпоральних методів та оксигенації [170, 171, 229, 233, 333, 334].

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

Л.В.Борисенко [22], S.Muller [307] вважають, що методи специфічної десенсибілізації для терапії екзогенного АА абсолютно протипоказані. Рекомендують для лікування фіброзуючих альвеолітів застосовувати плазмафорез 3-5 раз на тиждень з одночасним прийомом циклофосфаміду (2-3 мг/кг) та азатіоприну (2 мг/кг).

Пропонують цитостатичні препарати по 10-20 мг/кг в поєднанні з преднізолоном по 20-40 мг в день [155, 169, 176, 229].

Таким чином, проведений аналіз літературних даних дозволяє розглядати екзогенний АА як імунно-алергічне захворювання легень, що розвивається внаслідок дії алергенів з недостатньо вивченим патогенезом, труднощами, які виникають під час діагностики та існуючої малоефективної терапії.

Як видно з огляду літератури, що у доступних нам виданнях ми не знайшли жодних публікацій, які б стосувалися ролі та значення прооксидантних і антиоксидантних процесів у патогенезі екзогенного АА, визначення їх порушень та вивчення впливу антиоксиданта альфа-токоферолу з метою корекції дисбалансу системно-антисистемних взаємовідносин.

Тому, все вищесказане свідчить про актуальність проблеми та необхідність подальших досліджень.

Результати огляду літератури, які представлені в даному розділі дисертації, відображено в одній науковій статті у фаховому журналі, що затверджений і входить до переліку ВАК України [177] та одній монографії „Загальна алергологія” [69].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальна модель алергічного альвеоліту

Дисертаційна робота представляє собою експериментальне дослідження, виконане на різних рівнях організації (клітинному, органному, системному, організаційному) організму.

Дослідження проведено на 208 морських свинках (80 самців і 88 самок з алергічним альвеолітом та 40 інтактних тварин) масою 180-220 г. Експериментальну модель алергічного альвеоліту (АА) відтворювали методом j.V.Fink, V.L.Moore (1980) [269] в модифікації О.О.Орехова, Ю.А.Кирилова (1985) [143].

Захворювання викликали шляхом введення 0,2 мл повного ад'юванта Фрейнда в задню лапку морської свинки. Через 2 тижні після імунізації 3-6 рази з інтервалом 10 діб внутрішньотрахеально вводили 0,2 мл суспензії вбитих БЦЖ.

Для першого введення з метою нагромадження антигену в легеневій тканині використовували гомогенат БЦЖ в емульсії вазелінового масла. Як антиген в подальших дослідженнях застосовували 1% суспензію вбитих БЦЖ у фізіологічному сольовому розчині на 30-у, 40-у і 60-у доби.

Після першого введення антигену тварин декапітували під ефірним наркозом і забирали кров для досліджень. Проводили розтин за стандартною методикою А.А.Артишевського, А.С.Леонтьюка (1999) [4]. Для біохімічних досліджень брали шматочки легень і печінки. З цих тканин готували наважку, гомогенізували у фізіологічному розчині у співвідношенні: маса наважки : розчин – 1:1 на мікророзмільчувачі тканин РТ-2. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали методом R.Fried (1975) за здатністю ферменту пригнічувати реакцію відновлення нітросинього тетразолію супероксиданіонрадикалом [271]. Активність каталази визначали за швидкістю руйнування перекису водню в нмоль за 1 хвилину при довжині хвилі 240 нм за методом В.Holmes, С.Masters (1970) [277].

Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за методом Э.Н.Коробейникова (1989) [84], дієнових кон'югатів (ДК) – методом В.Б.Гаврилова, М.И.Мишкорудної (1989) [36].

Експериментальні дослідження проводились на кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім.Д.Галицького. Визначення тестів, які відображають процеси прооксидантної (ДК, МДА) та антиоксидантної систем (СОД, каталаза) і стан імунної системи в крові та в легеневій і печінковій тканинах здійснювали в інтактних морських свинок і у хворих на експериментальний алергічний алвеоліт на 30-у, 40-у і 60-у доби розвитку захворювання, а також після проведеної антиоксидантної терапії альфа-токоферола ацетатом (вітамін Е ацетатом), який застосовували впродовж 10 днів перорально в дозі 100 мг/кг маси тварини.

Усі тварини розподіляли на 5 груп:

перша – 40 інтактні морські свинки складала контроль;

друга – морські свинки (40) з експериментальним АА (30 доба від початку введення антигену), до лікування АТФА;

третья – морські свинки (40) з експериментальним АА (40 доба від початку введення антигену), до лікування АТФА;

четверта – морські свинки (40) з експериментальним АА (60 доба від початку введення антигену), до лікування АТФА;

п'ята – морські свинки (48) з експериментальним АА, після лікування АТФА.

Разом з тим, для зручності опису та інтерпретації одержаних даних, а також в залежності від часу пройденого з моменту першого введення антигену і до здійснення лабораторних досліджень умовно виділяли два періоди розвитку захворювання – ранній та пізній.

Ранній період – 30-а і 40-а доби модельного процесу АА від початку введення антигену;

Пізній період – 60-а доба АА від початку введення антигену.

2.2. Методи досліджень

Тести, які характеризують функціональний стан прооксидантної системи при експериментальному АА:

- а) дієнові кон'югати;
- б) малоновий діальдегід.

2.2.1. Визначення дієнових кон'югатів. За методом В.Б.Гаврилова, М.И.Мишкорудной [36].

До плазми крові 0,2 мл додавали суміш 2,0 мл ізопропілового спирту та 2,0 мл гептану. Струшували впродовж 15 хвилин. Потім додавали 1,0 мл розчину хлористоводневої кислоти (рН 2,0) та 2,0 мл гептану. Струшували. Після відстоювання та розшарування фаз через 30 хвилин відбирали верхній гептановий шар, і в ньому визначали оптичну густину при довжині хвилі 233 нм. проти контролю. Використовували як контроль зразок, в якому замість плазми крові є 0,2 мл води. Дієнові кон'югати були виражені у нмоль/мл (г).

2.2.2. Визначення малонового діальдегіду. За методом Є.Н.Коробейникова [84].

Вносили в пробірку 0,5 мл сироватки крові, додавали 5,0 мл 20%-ного розчину фосфорно-вольфрамової кислоти, перемішували та залишали в холодильнику 15 хвилин. Потім центрифугували при 4⁰С 15 хвилин при 2500 об/хв. Зливали надосадочну рідину, а до осаду додавали 2,0 мл дистильованої води, 1,0 мл 0,8%-ного розчину тіобарбітурової кислоти, ретельно перемішували, слідкуючи за рН суміші, герметично закривали корками та інкубували проби 60 хвилин на водяній бані при 100⁰С. Після цього пробірки охолоджували та центрифугували при 6000 об/хв. 10 хвилин. Реєстрували оптичну густину в центрифугаті на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 535 та 580 нм. для виключення оптичного поглинання забарвлених комплексів тіобарбітурової кислоти речовинами неліпідної природи.

Розрахунок здійснювали за 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.

Показники, що характеризують функціональний стан антиоксидантної системи при експериментальному АА:

- а) супероксиддисмутаза;
- б) каталаза

2.2.3. Дослідження активності супероксиддисмутази. За методом Fried R. [271].

Готували 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.

До цієї суміші вносили 0,3 мл досліджуваної сироватки крові. Реакцію, запускали, надаючи до реакційної суміші 0,2 мл 1 мМ розчину НАД*Н₂. Струшували. Реакцію через 1 хвилину зупиняли 1,0 мл концентрованої оцтової кислоти. Визначали оптичну густина на фотоелектронному колориметрі при 540 нм. Активність СОД виражалась в у.о./мг (г).

2.2.4. Визначення активності каталази. За методом R. Holmes, C. Masters [277].

Реакційну суміш готували так: 1,9 мл 0,05 М фосфатного буферу (рН 8,0), 1,0 мл 30 мМ розчину пероксиду водню. До суміші додавали 0,1 сироватки крові (або 0,02 мл гемолізату еритроцитів), струшували та через 15 хвилин визначали оптичну густина на спектрофотометрі СФ-46 в кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм проти води з інтервалом 60 секунд. Активність каталази була виражена в м.о./мл (г).

Визначення показників прооксиданто-антиоксидантної системи (ДК, МДА, СОД, каталази) у крові, легеневій та печінковій тканинах інтактних тварин в різні періоди розвитку експериментального АА.

На 30-у, 40-у, 60-у доби розвитку АА морських свинок забивали під ефірним наркозом і забирали кров для досліджень. Проводили розтин за стандартною методикою [4]. Для біохімічних досліджень брали шматочки легень і печінки. З цих тканин легень та печінки готували наважку, гомогенізували у фізіологічному розчині у співвідношенні: маса наважки : розчин – 1:1 на мікророзмільчувачі тканин РТ-2. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали методом R.Fried по здат-

ності ферменту пригнічувати реакцію відновлення нітросинього тетразолія супероксиданіонрадикалом [271]. Каталазну активність досліджували за швидкістю руйнування перекису водню в нмоль за 1 хвилину при довжині хвилі 240 нм (R.Holmes, S.Masters, 1970) [277]. Вміст дієнових кон'югатів визначали методом [36], малонового діальдегіду – методом [84].

Тести, які до певної міри характеризують стан імунної системи при експериментальному АА:

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

2.2.5. Визначення вмісту Е-РОК (Т-лімфоцитів) у крові. За методом Е.Ф. Чернушенко, Л.С.Когосова [234].

В пробірки поміщали 2-3 мл крові, які містять гепарин (125 ОД на 1 мл рідини), потім кров розводили у 2 рази розчином Хенкса, забуференим трісбуфером до рН 7,3 (або середовищем №199). На 1,5 мл суміші фікол-контрасної речовини нашаровували 2 мл розведеної крові. Пробірки центрифугували протягом 30 хв. при температурі +20⁰С, з інтерфазною силою 400g (радіус центрифуги виміряли від її центра до межі дотикання суміші фікол-гіпак з кров'ю). Нормограми використовували для підрахунку числа обертів. Після центрифугування еритроцити з гранулоцитами осідали на дно, а зверху залишалися моноклеарні клітини. Пастерівською піпеткою їх збирали з інтерфазної поверхні та нижче, одержану суспензію розводили у 5 раз середовищем №199 і подвійну відливали (при 1500 обертів на хвилину – 10 хв.). Облікували кількість клітин у камері Горяєва і доводили кількість лімфоцитів до 1 млн. в 1 мл.

Підготовляли одночасно суміш баранячих еритроцитів. Для цього еритроцити тричі промивали забуференим розчином Хенкса або середовищем № 199 до одержання прозорої надосадної рідини (шляхом повторного центрифугування по 15-20 хв. при 1500 об./хв\ і 1 раз 10 хвилин при 2000 об./хв.). З осадку еритроцитів, який приймали за 100%, готували 1% суміш еритроцитів. Еритроцити розводили до концентрації 1:30 по відношенню до лімфоцитів (0,3-0,4% суміші). У відалевські пробірки змішували 0,2 мл суміші лімфоцитів, 0,2 мл (0,3-0,4%) суміші еритроцитів

і 0,1 мл з буферного розчину Хенкса (або середовища №199) і 0,1 мл сироватки великої рогатої худоби, суміш центрифугували при 1000 об./хв. 5 хв. В термостат поміщали на 30 хв. при 37⁰С і потім на 18-20 хв. в холодильник. Після цього обережно повертаючи пробірку між долонями переводили клітини до суміші і рахували у камері Горева. Підраховували 200 лімфоцитів і визначали процентне співвідношення клітин, які зв'язали 3 і більше еритроцити. Підрахунок Т-клітин, які спонтанно утворили розетки здійснюється в процентних (по відношенню до усіх лімфоцитів) показниках.

2.2.6. Визначення вмісту В-лімфоцитів у крові. За методом Е.Ф.Чернушенко, Л.С.Когосова [234].

Еритроцити барана два рази відливали середовищем № 199 (5 хв. при 1000 об.хв.), після цього підготовляли 2,5% суміш еритроцитів у середовищі № 199. До 2 мл 2,5 суміші еритроцитів додавали 2 мл кроликової гемолітичної сироватки до еритроцитів барана в субгемолітичній дозі. Суміш інкубували 30 хв. при 37⁰С, струшували через кожні 5-7 хв. після інкубації еритроцити відмивали два рази середовищем №199 (5 хв. при 1000 об./хв.). До осаду додавали 2 мл середовища № 199 і 2 мл комплементу (свіжа мишина сироватка) у розведенні 1:10. Суміш інкубували 30 хв. при 37⁰С і тоді обробляли антитілами і комплементом, еритроцити барана тричі відливали середовищем №199 (по 5 хв. при 1000 об./хв.). Розводили еритроцити до концентрації 1:30 по відношенню до лімфоцитів (0,3-0,4 суміші). Виділення лімфоцитів, постановка реакції, підрахунок її не відрізняється від постановки реакції Е-РОК.

2.2.7. Кількісне визначення циркулюючих імунних комплексів. За методом Haskova V., Kaslikj, Math J., Matejckova M. (1977) за допомогою ПЕГІКЕМ – тесту [276].

Метод базується на преципітації ЦІК за умови невеликих концентрацій поліетиленгліколю (молекулярна маса – 6000). Останній сприяє неспецифічній агрегації ЦІК. Це створює добрі умови для преципітації середовища. Відомо, що у разі використання ПЕГ низької концентрації (2-3%) преципітують лише великі ЦІК, а за умови 6-8% концентрації преципітують ЦІК великих і малих розмірів. Ми застосовували три концентрації ПЕГ: 3,5% - для преципітації великих ЦІК; 5,25% - для пре-

ципітації великих і середніх ЦК, 7% - для преципітації великих, середніх і малих ЦК.

Визначити оптичну щільність зразків на спектрофотометрі в кюветах 1 x 1, за умови, якщо довжина хвилі становить 450 нм. Результат виражали в одиницях оптичної щільності.

2.2.8. Статистичне опрацювання одержаних результатів

Результати досліджень опрацьовано статистичним методом Ст'юдента ПЭВМ "Robotron" мова "Basic". Дані вважались достовірними при $p < 0,05$. Ймовірність результату була вища, ніж 95%.

РОЗДІЛ 3

ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ В КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АА

З літературних джерел відомо, що схильність організму до різних алергічних і запальних уражень легень та особливостей їх клінічного перебігу пов'язана зі станом імунної системи [157, 169, 234].

Імунна система приймає активну участь в механізмах захисту організму і складається з чотирьох основних компонентів [169, 221, 228, 229].:

- 1) гуморального (В-клітин) імунітету;
- 2) клітинно-опосередкованого імунітету (Т-клітин);
- 3) фагоцитарних клітин ретикуло-ендотеліальної системи;
- 4) комплементу.

Т.Р.Харрисон [221, 222] вважає, що дія захисних сил організму зумовлена трьома загальними фазами:

1 – специфічне і неспецифічне розпізнання чужих антигенів, які опосередковані через Т і В-лімфоцити, макрофаги та активізацію комплементу за альтернативним шляхом;

2 – ампліфікація запальних реакцій із включенням специфічних та неспецифічних ефекторних клітин під дією компонентів комплементу і лімфокінів;

3 – участь макрофагів, нейтрофілів і лімфоцитів у фазі деструкції антигену.

Ці фази у здорової людини відбуваються послідовно, переходячи з попередньої на наступну фазу, виконуючи при цьому захисну функцію. У разі порушення будь-якої із тих систем захисту організму в людини розвиваються механізми пошкодження тканини і клінічно проявляється захворюванням.

Очевидно, в цьому зв'язку велике значення має вивчення специфічних і неспецифічних механізмів пошкодження та захисту при експериментальному алергічному альвеоліті. Зрозумілим є той факт, що розподіл на специфічні та неспецифічні фактори організму носить більше теоретичний, ніж практичний характер. Поряд з цим, за рядом принципових позицій розмежовувати ці підсистеми (фактори неспецифічного захисту і фактори специфічного реагування) імунітету неможливо.

Так як, наприклад, макрофаги як і фагоцити, відносяться до неспецифічного захисту. Водночас, здійснюючи фагоцитоз, вони включаються в розвиток імунної відповіді, виконуючи при цьому імунорегуляторну функцію.

Реакції неспецифічного захисту і специфічні реакції імунітету (змінюються, дублюються, запускають один одного, переплітаються) направляють свої механізми на підтримку гомеостазу організму (Кресюн В.И., Бажора Ю.И., Рибалова С.С., 1993; Регеда М.С., 1996) [92, 169].

Таким чином, враховуючи значення імунної системи в механізмах розвитку алергічного альвеоліту нами визначались реакції системного імунітету у інтактних та у морських свинок в ранні, середні та пізні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту.

Результати дослідження показано в таблицях 3.1. – 3.8.

Під час здійснення імунологічних досліджень нами не був повністю застосований принцип двоетапності, який полягає у тому, що на першому етапі визначали “грубі” дефекти в системі гуморального та клітинного імунітету за допомогою простих та доступних для лабораторії імунологічних тестів – виявлення Т і В-лімфоцитів, ЦІК у крові. Другого етапу дослідження нами не проводилось. У літературі наводяться такі дані, які дещо детальніше відображають стан імунної системи, за допомогою яких проводилося визначення субпопуляцій Т-лімфоцитів, Т-хелперів та Т-супресорів, тощо [169, 175].

Нами не ставилось за мету в роботі досліджувати другий етап “докладні” дефекти в системі гуморального та клітинного імунітету при експериментальному АА. В контексті з тим ми обмежились лише дослідженням тестів першого етапу.

3.1. Вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА

У морських свинок визначали в крові вміст Т і В-лімфоцитів в ранні (30-а і 40-а доби) і пізні (60-а доба) періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту.

Оцінювали стан клітинного та гуморального імунітету при експериментальному АА за рівнем Т і В-лімфоцитів у крові.

В результаті проведених досліджень виявлено, що рівень Е-РОЛ в крові тварин поступово знижувався, а вміст В-лімфоцитів підвищувався в залежності від періодів розвитку модельного алергічного процесу, при цьому набуваючи найвищих і найнижчих величин цих показників в пізньому періоді формування експериментального АА.

Таблиця 3.1.

Вміст Т (Е-РОЛ) у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту (M±m, n=160)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	Е-РОЛ в %
Інтактні тварини. Контроль		40	51,5±1,8
Морські свинки з експериментальним АА	30	40	44,6±1,3 P<0,05
	40	40	42,8±1,3 P<0,05
	60	40	36,1±1,2 P<0,05

Примітка:

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

Так, у морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом в ранній період захворювання спостерігалось (табл. 3.1.; 3.2.), зниження вмісту Е-РОЛ на 13,2% та зростання рівня В-лімфоцитів в крові на 25,8% порівняно з інтактними

тваринами (рис.3.1.), що свідчить про пригнічення клітинної та стимуляцію гуморальної ланок імунітету при експериментальному АА.

Таблиця 3.2.

**Вміст В-лімфоцитів (ЕАС-РОЛ) у крові морських свинок
в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма дослідження	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	ЕАС-РОЛ в %
Інтактні тварини. Конт- роль		40	17,8±0,6
Морські свинки з експе- риментальним АА	30	40	22,4±0,6 P<0,05
	40	40	26,5±0,5 P<0,05
	60	40	28,9±0,4 P<0,05

Примітка:

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

Пізніше на 40-у добу АА рівень В-лімфоцитів у крові набув вищих цифрових величин, ніж у ранньому періоді та в порівнянні з контролем (табл.3.2.). Встановлено, що у середньому періоді розвитку АА спостерігається зниження Е-РОЛ на 16,8% та зростання ЕАС-РОЛ в крові на 48,8% порівняно з інтактними тваринами (рис.3.1.).

Одержані результати дають підставу говорити про те, що експериментальний алергічний альвеоліт його раннього періоду (на 40-у добу) розвитку характеризується порушенням функціонального стану клітинного та гуморального імунітету.

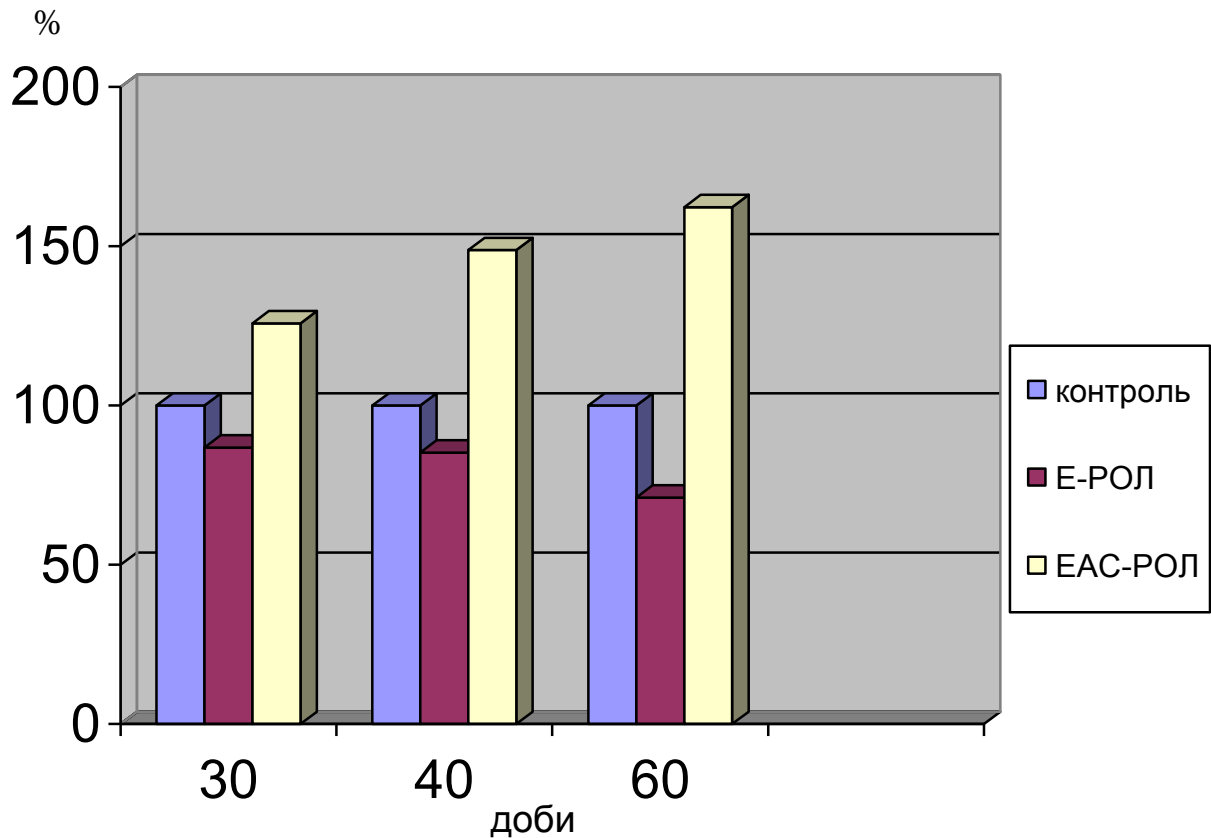


Рис.3.1. Вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА (в % від контролю) ($P < 0,05$).

Продовжуючи дослідження Т і В-систем імунітету в залежності від періоду розвитку експериментального АА у морських свинок виявлено, що на 60-у добу суттєво зазнають змін клітинний та гуморальний імунітет.

Так, показники Е-РОЛ (рис.3.1.) знижувалися на 28,9% та вміст ЕАС-РОЛ в крові зростав на 62,3% (табл.3.1.; 3.2.), що свідчить про порушення функціонального стану імунної системи при експериментальному АА.

Таким чином, проведено дослідження, які присвячені вивченню вмісту Т і В-лімфоцитів в крові морських свинок при експериментальному алергічному альве-

оліті показали, що ці тести змінюються неоднонаправлено та в залежності від періодів його розвитку. Зокрема, вміст В-лімфоцитів поступово зростає, а рівень Т-лімфоцитів знижувався в ранні та пізні періоди формування експериментального АА, що свідчить про стимуляцію гуморального та пригнічення клітинного імунітету і особливо ці зміни були більше виражені на 60-у добу.

Отже, одержані дані мають важливе значення для з'ясування окремих ланок патогенетичних механізмів формування захворювання в різні періоди експериментального АА.

3.2. Вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин

У роботі вивчали вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок з метою з'ясування та виявлення суттєвих змін імунної системи при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статевих особливостей організму тварин.

Результати проведених досліджень (табл.3.3; 3.4.) показали, що у самок морських свинок при експериментальному АА спостерігаються зниження вмісту Т-лімфоцитів та зростання В-лімфоцитів в крові відповідно на 20,1% і 42,5% порівняно з контролем, що свідчить про пригнічення клітинної та стимуляцію гуморальної ланок імунітету.

Встановлено, що у самців при експериментальному АА відбуваються аналогічні зміни у системі Т і В-клітин імунітету, подібні до самок. Так, вміст В-лімфоцитів у самців зростає на 47,1%, а рівень Т-лімфоцитів знижувався на 18,4% порівняно з інтактними тваринами.

Таким чином, вивчення вмісту Т і В-лімфоцитів у крові при АА в залежності від статі тварин вказує на зрушення гуморального та клітинного імунітету при експериментальному АА. Зокрема виявлено пригнічення клітинного та стимуляцію гуморального ланок імунітету при даному алергічному процесі.

**Вміст Т (Е-РОЛ) у крові морських свинок
при експериментальному алергічному альвеоліті
в залежності від статі тварин
($M \pm m$, n=80)**

Форма дослідю	Кількість тварин	Е-РОЛ в %
Контроль Інтактні самки.	20	50,6 \pm 1,8
Контроль Інтактні самці.	20	51,4 \pm 1,8
Самки з експериментальним АА	20	40,4 \pm 1,3 P<0,05
Самці з експериментальним АА	20	41,9 \pm 1,3 P<0,05

Примітка:

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

Таким чином, проводячи порівняння даних одержаних у самців з самками хворих на експериментальний АА не виявлено достовірних змін вмісту Т і В-лімфоцитів у крові в залежності від статевих особливостей організму тварин. Ці тести зазнавали різнонаправлених змін однаково як у самців, так і у самок морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті – зростав вміст В-лімфоцитів та знижувався рівень Т-лімфоцитів у крові тварин.

З огляду на це можна стверджувати, що Т і В-система імунітету приймає активну участь в механізмах формування експериментального алергічного альвеоліту, а також доводить важливе значення досліджуваних тестів для діагностики, прогнозу перебігу та лікування цього алергічного захворювання в експерименті.

Виходячи з отриманих даних та з метою усунення затяжного перебігу захворювання і розвитку різноманітних ускладнень та для пришвидшення процесу видужання, очевидно доцільно рекомендувати призначення для комплексного лікування імунокоригуючу терапію, яка б була спрямована на ліквідацію дефіциту Т-ланки імунітету в усі періоди формування захворювання, а особливо на 60-у добу експерименту.

Таблиця 3.4.

**Вміст В-лімфоцитів (ЕАС-РОЛ) у крові морських свинок
при експериментальному алергічному альвеоліті
в залежності від статі тварин
($M \pm m$, n=80)**

Форма дослідю	Кількість тварин	ЕАС-РОЛ в %
Контроль Інтактні самки.	20	18,1±0,6
Контроль Інтактні самці.	20	17,8±0,6
Самки з експериментальним АА	20	25,8±0,5 P<0,05
Самці з експериментальним АА	20	26,2±0,5 P<0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при ААу самок і самців в порівнянні з даними самок і самців контрольної групи.

Отже, одержані нами результати можуть бути інформативними тестами для характеристики клітинної ланки імунітету при АА.

3.3. Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові тварин в різні періоди розвитку експериментального АА

Важливе значення для вивчення патофізіологічних механізмів розвитку екзогенного АА має дослідження у хворих циркулюючих імунних комплексів через те, що вони, в основному, в організмі виконують захисну функцію, проте за певних умов ЦІК можуть відігравати роль пошкоджуючих факторів [168, 169].

Описано, що доля та дія ЦІК *in vivo* залежить від місця їх утворення, фізико-хімічних особливостей антигенів та антитіл, що входять до їх складу, заряду, розмірів ЦІК та їх здатності фіксувати комплемент [189].

Вважають, що кліренс імунних комплексів, насамперед, визначається їх розмірами, а останні залежать від спорідненості антигену та антитіла, валентності, кількості антигенів і антитіл в імунному комплексі, і їх здатності зв'язувати комплемент [189].

ІК під час потрапляння у кров можуть утворюватися за умов надлишку антигену, еквівалентному співвідношенні антиген-антитіло та надлишку антитіл. Найбільший патогенний вплив мають ІК, які утворилися за умови надлишку антигену, у співвідношенні антиген-антитіло як 3:2.

Імунні комплекси середніх розмірів (константа седиментації 15s-19s) розчинні, не так швидко фагоцитуються та тривалий період циркулюють в крові.

Великі ІК (понад 19s), що утворюються за умов еквівалентного співвідношення антиген-антитіло або надлишку антитіл, активують комплемент, швидко приєднують його компоненти і піддаються фагоцитозу. Ці ІК є нерозчинні, швидко виводяться з кровотоку і осідають в ретикуло-ендотеліальній системі.

Відомо, що низькомолекулярні ІК (менше 11s) є дуже слабкими активаторами комплементу не фіксують його компоненти, не фагоцитуються. Тому тривалий період можуть персистувати в судинному руслі і рідко викликають пошкодження [189].

Як видно з короткого викладу матеріалу, що для визначення наявності імунокомплексного механізму пошкодження тканин, який є провідним для екзогенного алергічного альвеоліту необхідно проводити дослідження ЦІК різних розмірів у крові тварин з експериментальним АА.

Результати дослідження показано в табл.3.5.-3.8.

В експерименті встановлено, що різні періоди формування захворювання суттєво впливають на показники ЦІК у крові.

Таблиця 3.5.

**Вміст загальних циркулюючих імунних комплексів
у крові морських свинок в різні періоди розвитку
експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма дослідю	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	Загальні ЦІК в о.щ.
Інтактні тварини. Кон- троль		40	293,1±6,8
Морські свинки з ек- периментальним АА	30	40	445,0±22,4 P<0,05
	40	40	514,7±24,9 P<0,05
	60	40	561,7±26,8 P<0,001

Примітка:

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

Так, визначення ЦК у крові виявило достовірне збільшення загальної кількості ЦК за рахунок різних розмірів та у різні періоди формування експериментального АА.

На 30-у добу експерименту загальна кількість ЦК у тварин становила $445,0 \pm 22,4$ о.щ. (табл.3.5.), що значно перевищує аналогічний показник у контрольній групі – $293,1 \pm 6,8$ о.щ. (на 51,8%) ($P < 0,05$).

Таблиця 3.6.

**Вміст великих циркулюючих імунних комплексів у крові
морських свинок в різні періоди розвитку
експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кіль- кість тварин	Великі ЦК в о.щ.
Інтактні тварини. Контроль		40	$60,1 \pm 5,0$
Морські свинки з експериментальним АА	30	40	$82,4 \pm 3,1$ $P < 0,05$
	40	40	$86,7 \pm 3,2$ $P < 0,05$
	60	40	$88,9 \pm 3,2$ $P < 0,05$

Примітка:

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

Цей тест особливо зріс насамперед за рахунок ЦК середніх та малих розмірів (відповідно на 54,8 і 56,2%), і у меншій мірі були підвищені ЦК великих роз-

мірів (на 37,1%) в порівнянні з контрольними величинами (мал.3.2.; табл.3.6.; 3.7.; 3.8.).

Пізніше на 40-у добу АА встановлено, що загальна кількість ЦК і надалі зростала на 75,6%. Зокрема показники ЦК великих, середніх та малих розмірів у крові були підвищеними відповідно на 44,2% 84,8% і 82,6% до контрольних величин (табл.3.5.; 3.6.; 3.7.; 3.8.).

Таблиця 3.7.

**Вміст середніх циркулюючих імунних комплексів у крові
морських свинок в різні періоди розвитку
експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма дослідю	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	Середні ЦК в о.щ.
Інтактні тварини. Контроль		40	102,4±3,1
Морські свинки з експериментальним АА	30	40	158,6±5,6 P<0,05
	40	40	189,4±8,2 P<0,05
	60	40	208,3±9,2 P<0,05

Примітка:

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

Пізній період (60 доба) формування експериментального АА супроводжувався подальшим зростанням кількості ЦК у крові морських свинок. Загальна кільк-

кість цього тесту підвищувалась на 91,6%, а ЦІК великих, середніх та малих розмірів – зростала (рис.3.2.) відповідно на 47,9%, 103,4% і 102,5% в порівнянні з показниками контрольної групи (табл.3.5.; 3.6.; 3.7.; 3.8.).

Таблиця 3.8.

**Вміст малих циркулюючих імунних комплексів у крові
морських свинок в різні періоди розвитку
експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма дослідю	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	Малі ЦІК в о.щ.
Інтактні тварини. Контроль		40	130,6±5,1
Морські свинки з експериментальним АА	30	40	204,0±9,2 P<0,05
	40	40	238,6±10,1 P<0,05
	60	40	264,5±13,8 P<0,05

Примітка:

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

Таким чином, одержані дані показують, що різні періоди розвитку (30,40,60-і доби) АА суттєво впливають на загальну кількість і відповідно на ЦІК великих, середніх та малих розмірів у крові. Ці показники поступово зростали починаючи з раннього (30-а доба) і найвищих величин досягали у пізній період форму-

вання експериментального АА. Здебільшого ЦІК були підвищеними за рахунок середніх та малих розмірів, які мають властивість викликати гостре імунне запалення.

Отже, дослідження ЦІК у крові морських свинок при експериментальному АА дозволяє підтвердити діагноз цього захворювання та виявити очевидно наявність одного з провідних механізмів пошкодження тканин – III типу алергічних реакцій.

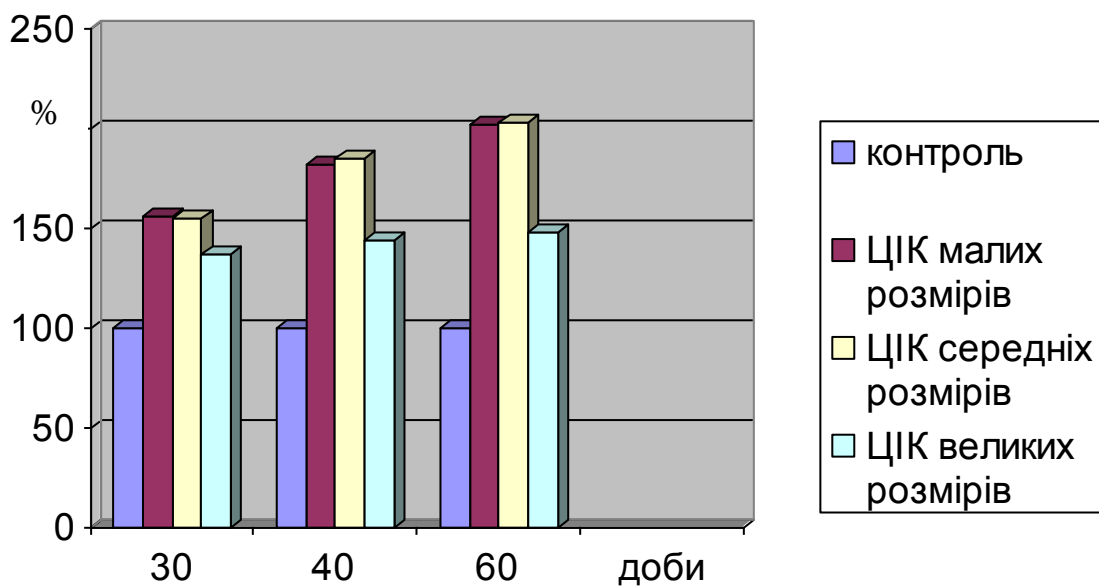


Рис.3.2. Рівень циркулюючих імунних комплексів у морських свинок в різні періоди експериментального АА (в % від контролю) ($P < 0,05$).

Висновки

1. Експериментальний алергічний альвеоліт викликає зміни на системному рівні, які проявляються зниженням вмісту Т-лімфоцитів та підвищенням рівня В-лімфоцитів у крові поступово починаючи з раннього та закінчуючи пізнім його періодом розвитку, причому найбільше виражені цифри цих показників були на 60-у добу експерименту.

2. При експериментальному АА спостерігається у самок і самців в однаковій мірі зниження вмісту Т-лімфоцитів та зростання рівня В-лімфоцитів у крові, що свідчить про дизбаланс в функціонування імунної системи.
3. В роботі встановлено зростання ЦК у крові морських свинок в залежності від періодів формування експериментального АА: загальна кількість ЦК поступово підвищувалась здебільшого за рахунок середніх та малих і в незначній мірі великих розмірів, починаючи з раннього (30-а доба) і досягаючи найвищих величин на 60-у добу експерименту.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображено в двох збірках наукових праць міжнародних науково-практичних конференціях [239,240].

РОЗДІЛ 4

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК З АЛЕРГІЧНИМ АЛЬВЕОЛІТОМ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ АНТИОКСИДАНТОМ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТОМ

З літературних джерел відомо, що перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є фізіологічним процесом метаболізму, який відіграє важливу роль необхідної ланки життєдіяльності організму та його адаптативних реакціях [123, 124, 125, 126]. З утворенням радикалів протікає синтез деяких гормонів, зокрема прогестерону. Через стадію ліпопероксидації поліненасичених жирних кислот відбувається утворення простагландинів, простациклінів, тромбоксанів. ПОЛ постійно перебігає в клітинних мембранах, оновлюючи або замінюючи їх ліпідний склад, тим самим контролює активність мембранозв'язаних ферментів. ПОЛ супроводжує процес згортання крові (Мих А.Г.) [126]. Надмірна активізація ПОЛ і перетворення його в ланку патогенезу важливих захворювань являє собою явище того ж масштабу та значення, що й аналогічні перетворення стрес-синдрому з ланки адаптації в ланку патогенезу [123, 124, 125].

Фактором, який визначає таке перетворення або, навпаки, попереджає його, є співвідношення прооксидантної та антиоксидантної систем.

Так, підвищення антиоксидантної активності (АОА) призводить до такої зміни складу ліпідних мембран, що ці ліпіди стають більше окислюваними. Це в свою чергу викликає прискорене використання антиоксидантів, поступове зниження АОА та повернення її до норми. Навпаки, зниження АОА та підвищення окислювальних реакцій в ліпідах викликає таку зміну складу ліпідів мембран, що ці ліпіди стають менше окислюваними, швидкість використання антиоксидантів зменшується, АОА поступово збільшується і повертається до норми. На основі цих даних зроблено висновок про те, що співвідношення ПОЛ/АОА є фізіологічною константою.

4.1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Нами з метою визначення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем досліджували дієнові кон'югати, малоновий диальдегід, активність супероксиддисмутази і каталази у крові інтактних і морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА в залежності від статі тварин.

В результаті проведених досліджень встановлено, що інтенсивність утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і активність ферментів антиоксидантної системи (АОС) у крові самок і самців достовірно не відрізняється за фізіологічних умов. Також немає відмінностей у самок і самців у співвідношенні активність СОД/вміст ДК підтримується майже на однаковому рівні (табл.4.1., 4.2.).

Таблиця 4.1.

**Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів
в крові інтактних морських свинок
($M \pm m$, n=40)**

Умови дослідю. Стать тварини	Біо-матеріал	ДК нмоль/мл (г)	МДА нмоль/мл (г)
Самці	Сироватка крові	3,6±0,1	4,2±0,1
Самки	Сироватка крові	3,8±0,1 P>0,05	4,3±0,1 P>0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників інтактних самок в порівнянні з даними у самців.

**Активність ферментів антиоксидантної системи
в крові інтактних морських свинок
($M \pm m$, $n=40$)**

Умови досліджу. Стать тварини	Біо-матеріал	СОД у.о.мл (г)	Каталаза м.о./мл (г)	СОД/ДК
Самці	Сироватка крові	62,4±3,1	17,2±1,0	17,3±0,8
Самки	Сироватка крові	63,2±3,0 P>0,05	18,0±1,2 P>0,05	16,6±0,8 P>0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників інтактних самок в порівнянні з даними у самців.

В результаті проведених досліджень виявлено, що 30-а, 40-а і 60-а доби розвитку АА у сироватці крові морських свинок (табл.4.3; 4.4) поступово зростала інтенсивність утворення продуктів ПОЛ.

Так, вміст дієнових кон'югатів у крові морських свинок в ранні (30-а і 40-а доби) та пізні (60-а доба) періоди розвитку експериментального АА поступово підвищувався відповідно на 51,3%, 89,1% і 100%, а рівень малонового диальдегіду на 95,2%, 123,8% і 133,3% порівняно з інтактними тваринами (мал.4.1.).

На 40-у і 60-у доби модельного процесу алергічного альвеоліту спостерігалось у морських свинок також зростання вмісту дієнових кон'югатів відповідно на 25 і 32%, а малонового диальдегіду в крові на 14,6 і 19,5% порівняно з групою тварин з раннім періодом розвитку (на 30-у добу) АА.

**Вміст дієнових кон'югатів в крові морських свинок
в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма дослідю	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки, контроль		40	3,7±0,1
Морські свинки з експерименталь- ним АА	30	40	5,6±0,1 P<0,05
	40	40	7,0±0,2 P<0,001
	60	40	7,4±0,2 P<0,001

Примітка:

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

Одержані результати свідчать про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та залежність їх від періодів формування експериментального АА. Водночас визначення активності ферментів антиоксидантної системи в крові морських свинок при експериментальному АА (табл.4.5) показало зростання активності СОД і каталази на 30-у і 40-у доби розвитку захворювання та зниження їх у пізній період формування АА.

Так, активність каталази підвищилась в крові у ранній період формування АА відповідно на 80,6 і 12,5%, а активність СОД зростала лише (на 30 добу) – на 64,1% в порівнянні з величинами інтактних морських свинок (мал.4.1.). Модельний процес на 40-у добу АА не вплинув на активність супероксиддисмутази. Ці показники залишаються на рівні контрольних величин. Водночас в пізньому періоді фор-

мування експериментального АА спостерігаються протилежні зміни в активності ферментів АОС. Вони знижуються в крові – СОД і каталаза відповідно на 21,8 і 25% порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про порушення збалансованого функціонування систем антиоксидантного захисту, яке сприяє ще більшій інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів.

Таблиця 4.4.

**Вміст малонового диальдегіду в крові морських свинок
в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма дослідю	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки, контроль		40	4,2±0,1
Морські свинки з ек- спериментальним АА	30	40	8,2±0,2 P<0,001
	40	40	9,4±0,3 P<0,001
	60	40	9,8±0,3 P<0,001

Примітка:

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

Отже, отримані нами результати дозволяють охарактеризувати ферментативну ланку АОС – зокрема її пригнічення.

**Активність каталази та супероксиддисмутази
в крові морських свинок в різні періоди розвитку
експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма до- сліду	Три- валість АА в добах	Кількість тварин	Каталаза в м.о./мл (г)	СОД в у.о./мл (г)	СОД/ДК
Інтактні морські свинки, контроль		40	17,6±1,0	62,8±3,1	16,9±0,9
Морські свинки з експери- менталь- ним АА	30	40	31,8±1,6 P<0,001	103,1±4,8 P<0,001	18,4±1,0 P>0,05
	40	40	19,8±1,0 P<0,05	64,0±3,0 P>0,05	9,1±0,6 P<0,05
	60	40	13,2±0,8 P<0,05	49,1±2,6 P<0,05	6,6±1,4 P<0,001

Примітка:

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

На 40-у добу експерименту активність СОД і каталази в крові знижується на 37,8 і 37,7% порівняно з групою хворих морських свинок з раннім періодом розвитку (на 30 добу) АА. Пізніше на 60-у добу експерименту спостерігається зниження активності каталази і супероксиддисмутази відповідно на 58,4 і 52,4% порівняно з раннім періодом (30 добу) формування модельного процесу АА.

Як видно з отриманих нами результатів, що при експериментальному АА відбувається активація процесів ліпопероксидації, що очевидно призводить до посиленого витрачання антиоксидантів у відповідь на утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів, яка пов'язана з гіпоксією, що має місце при цьому легеневому захворюванні. Крім цього, доведено, що активізація процесів перекисного окиснення ліпідів є одним з універсальних механізмів пошкодження клітин, основним джерелом порушень структури та функцій біологічних мембран, роз'єднання окиснення та фосфорилування при дії на організм несприятливих екзо- та ендогенних факторів.

Одним з таких факторів є гіпоксія, яка є дуже поширеним явищем. Дефіцит кисню може викликатися багатьма причинами: різні форми внутрішньої патології, особливо захворювання органів дихання, кровообігу, крові, цитоксична дія лікарських препаратів та хімічних речовин, робота та перебування в екстремальних умовах, які обумовлені недостатністю або неадекватністю у забезпечення потреб організму киснем (Барабой В.А., 1989; Барабой В.А., Сутковой Д.А., 197; Барабой В.А., Дзятковская Н.Н., Клименко Т.В., 1990) [15,16,17].

Особливої уваги заслуговують зміни співвідношення між активністю супероксиддисмутази і вмістом дієнових кон'югатів в крові, що характеризує баланс між утворенням продуктів перекисного окиснення ліпідів і можливостями їх утилізації (табл.4.5.)

Так, на 30-у добу експерименту у морських свинок не виявлено статично достовірних відмінностей між показниками тварин з АА та контрольною групою, що свідчить про достатню функціональну спроможність ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Далі на 40-у і 60-у доби співвідношення активність супероксиддисмутаза/вміст дієнових кон'югатів в крові має протилежну тенденцію до зниження відповідно на 46,1 і 60,9% порівняно з інтактними тваринами.

Таким чином, ці результати показують, що у морських свинок менше в ранній на 40-у добу, а більше у пізній періоді розвитку алергічного процесу виснажується ферментативна активність антиоксидантної системи, яка уже не здатна повністю утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів, що посилено утворюються при експериментальному АА.

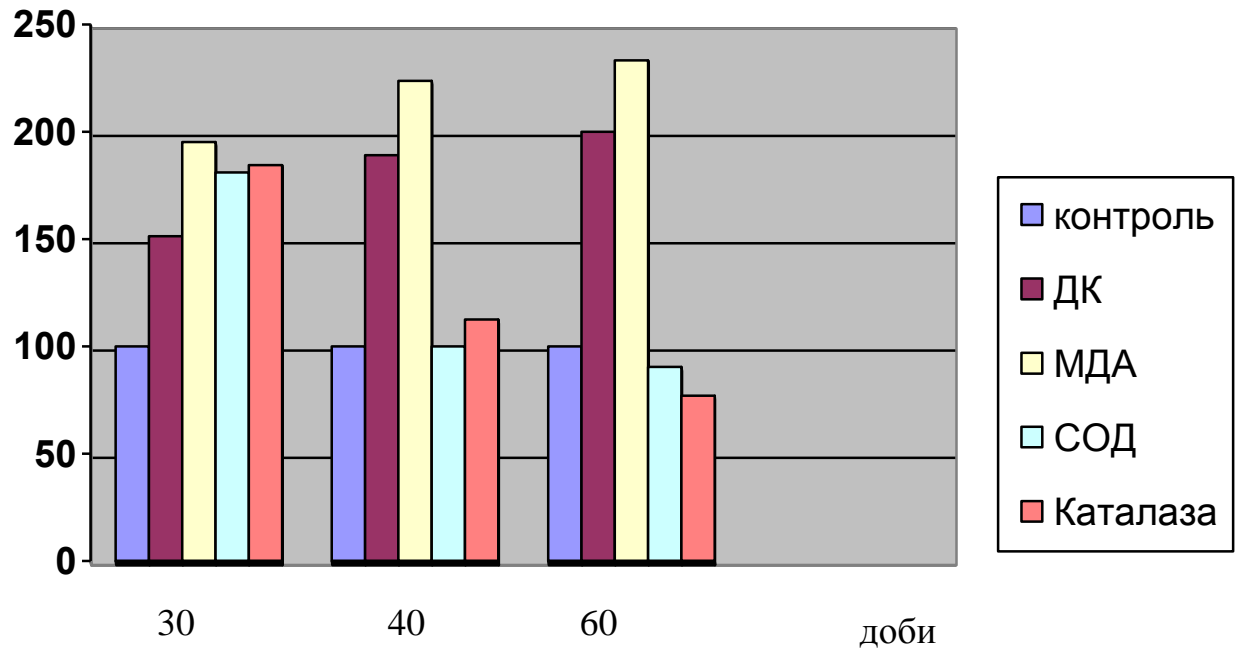


Рис.4.1. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи в крові морських свинок в різні періоди експериментального АА (в % від контролю).

Таким чином, визначення ДК, МДА, СОД і каталази у крові морських свинок при АА показало поступове зростання продуктів ПОЛ в ранні та пізні періоди та підвищення активності ферментів АОС, особливо на 30-у добу і їх суттєве зниження у пізній період формування експериментального алергічного альвеоліту.

4.2. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і ферментативна активність антиоксидантної системи в крові морських свинок з експериментальним АА в залежності від статі тварин

Привертають увагу дослідження, які присвячені вивченню вмісту продуктів ПОЛ і активності ферментів антиоксидантної системи в крові морських свинок в залежності від статі при АА.

В роботі встановлено, що при експериментальному АА (табл.4.6.) підвищується інтенсивність утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів в крові як у самців, так і у самок з перевагою в останніх.

Так, у самок вміст ДК і МДА при експериментальному АА в крові зростав на 105,2 і 137,2%, а у самців ці показники теж були підвищеними відповідно на 91,6 і 123,8% порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про підвищену інтенсифікацію процесів пероксидації ліпідів при експериментальному АА. Поруч з цим у крові самок і самців при експериментальному АА виявлено протилежні зміни активності супероксиддисмутази і каталази. Ці показники знижувались незалежно від статі, проте були більше виражені у самок.

Так, дослідження показали (табл.4.7.), що активність СОД і каталази у крові самок при експериментальному АА знижувалась на 23,7 і 32,7%, у самців відповідно на 19,5 і 15,6% порівняно з показниками контрольних величин.

Важливе значення для характеристики функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у крові морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі тварин мають зміни співвідношення між активністю супероксиддисмутази і вмістом дієнових кон'югатів, за яким можна оцінювати баланс між утворенням продуктів ПОЛ і їх утилізацією.

Так, співвідношення між активністю СОД та вмістом ДК у самців і самок при експериментальному АА знижувалось відповідно на 58,3 і 63,2% порівняно з інтактними тваринами.

Як видно з одержаних даних, що цей індекс був більше виражений у самок, ніж у самців, що свідчить про неспроможність антиоксидантної системи повністю утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів незалежно від статі тварин, проте з певною перевагою у самок.

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що доцільно було брати до уваги стать тварини, через те, що виявлено вище описані особливості стану прооксидантної і антиоксидантної систем при експериментальному алергічному альвеоліті.

**Вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин
($M \pm m$, n=80)**

Форма дослідю	Кількість тварин	ДК нмоль/мл (г)	МДА нмоль/мл (г)
Контроль. Інтакtnі самки	20	3,8±0,1	4,3±0,1
Контроль. Інтакtnі самці	20	3,6±0,1	4,2±0,1
Самки з експериментальним АА	20	7,8±0,28 P<0,001	10,2±0,61 P<0,001
Самці з експериментальним АА	20	6,9±0,26 P<0,001	9,4±0,5 P<0,001

Примітка:

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

Таким чином, дослідження дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, супероксиддисмутази і каталази у крові морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі показало зростання продуктів ПОЛ та зниження активності АОС у самців і самок з перевагою в останніх. Ці результати дозволяють характеризувати як порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем, які проявляються підвищенням утворення продуктів ПОЛ та зниженням ферментативної активності АОС незалежно від статі при експериментальному АА з суттєвою перевагою у самок.

Таблиця 4.7.

**Активність супероксиддисмутази та каталази у крові
в залежності від статі морських свинок
при експериментальному алергічному альвеоліті
($M \pm m$, $n=80$)**

Форма досліджу	Кількість тварин	СОД у.о./мл (г)	Каталаза м.од.мл (г)	СОД/ДК
Контроль. Інтактні самки	20	63,2±3,0	18,0±1,0	16,6±0,8
Контроль. Інтактні самці	20	62,4±3,1	17,3±1,0	17,3±0,9
Самки з експе- риментальним АА	20	48,2±2,2 P<0,05	12,1±0,82 P<0,05	6,1±0,2 P<0,05
Самці з експери- ментальним АА	20	50,2±2,6 P<0,05	14,6±0,9 P<0,05	7,2±0,2 P<0,05

Примітка:

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

4.3. Вплив антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату на вміст в крові продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи у морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті

В результаті проведених досліджень встановлено, що у морських свинок при експериментальному АА, які не піддавались впливу антиоксиданту альфа-

токоферолу ацетату (до лікування) зростання продуктів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності ферментів антиоксидантної системи в крові.

Так, вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду у крові тварин при експериментальному АА (табл.4.8.) підвищувався на 100 і 133,3%, а активність супероксиддисмутази і каталази знижувалась на (табл.4.9.) 21,8 і 25% порівняно з показниками інтактних морських свинок, що свідчить про підсилення активності перекисного окиснення ліпідів та пригнічення ферментативної активності антиоксидантної системи, яка неспроможна повністю утилізувати продукти ПОЛ.

Таблиця 4.8.

**Вплив антиоксиданта альфа-токоферолу ацетату на вміст в крові дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті
($M \pm m$, n=128)**

Форма дослідю		Кількість тварин	ДК нмоль/мл (г)	МДА нмоль/мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		40	3,7 \pm 0,1	4,2 \pm 0,1
Тварини з експериментальним АА	до лікування	40	7,4 \pm 0,2 P<0,05	9,8 \pm 0,3 P<0,05
	після лікування	48	4,0 \pm 0,1 P>0,05 P ₁ <0,05	4,4 \pm 0,1 P>0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

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

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

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

Перед тим, ніж проводити опис результатів коригуючого впливу альфа-токоферолу ацетату при експериментальному АА, доцільно зазначити таку інформацію.

Відомо з літературних джерел, що вітамін Е попереджує порушення процесів перекисного окиснення ліпідів. Токоферол є важливим компонентом антиоксидантної системи організму. Вітамін Е як антиоксидант гальмує утворення гідроперекисів ліпідів і власне тим захищає білки та ферменти від окиснення. Вітамін Е має стабілізуючий вплив на мембранні структури клітин (Скакун Л.Н., 1985) [200].

За рахунок наявності в молекулі лабільного атома водню альфа-токоферол взаємодіє з пероксидними радикалами ліпідів, відновлюючи їх в гідропероксиди і перериває, таким чином, ланцюгову реакцію пероксидації.

Антиоксидантні властивості вітаміну Е полягають в:

- 1) гальмуванні процесів агрегації тромбоцитів за рахунок проміжного утворення ендопероксидів, попередників простагландинів;
- 2) запобіганні окиснення вітаміну А, що забезпечує збереження його біологічних властивостей;
- 3) захисті від окиснення сульфгідрильних груп різноманітних білків, у тому числі ферментів, захист заліза, що входить до складу гемпротеїнів і негемінових білків;
- 4) участі в процесах тканинного дихання під час перенесення електронів або завдяки захисту тіолових ферментів (зокрема КоASH) від окиснення і за рахунок впливу на синтез та збереження убихінону, цитохромів (Склярів О.Я., 2004) [24].

Позитивний ефект від застосування антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату одержали И.В.Лозицкий (1986) [113], Н.И.Скорород (1996) [204] як в експерименті на тваринах, так і в клініці при алергії негайного типу.

З огляду на це нами з метою визначення коригуючого впливу на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів, малонового диальдегі-

ду та активності ферментів (СОД і каталази) АОС застосовувався антиоксидант альфа-токоферол ацетат перорально у дозі 100 мг/кг маси тварин впродовж 10 днів.

Таблиця 4.9.

**Вплив антиоксиданта альфа-токоферола ацетату на активність
супероксиддисмутази і каталази в крові морських свинок
при експериментальному алергічному альвеоліті
($M \pm m$, n=128)**

Форма досліджу		Кількість тварин	СОД у.о./мл (г)	Каталаза м.од.мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		40	62,8±3,1	17,6±1,0
Тварини з експериментальним АА	до лікування	40	49,1±2,6 P<0,05	13,2±0,8 P<0,05
	після лікування	48	60,9±3,0 P>0,05 P ₁ <0,05	16,8±1,0 P>0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

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

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

У результаті проведених досліджень (табл.4.8.; 4.9.) виявлено, що у морських свинок при експериментальному АА після проведеної терапії антиоксидантом альфа-токоферола ацетатом знижується вміст в крові дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду відповідно на 45,9 і 55,1%, водночас активність ферментів антиоксидантної системи – СОД і каталази навпаки зростала на 24 і 27,2% порівняно з

групою тварин, які не піддавались впливу цього антиоксиданту (до лікування), що свідчить про гальмівну дію його на утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів та стимулюючий вплив на АОС.

Отже, результати проведених досліджень показали підвищення активності ферментів АОС та зниження продуктів ПОЛ в крові при експериментальному АА властиво після використання антиоксиданту АТФА. Це дає підставу стверджувати, що антиоксидант альфа-токоферол ацетат має коригуючий вплив на активність ферментів системи антиоксидантного захисту та продукти пероксидації ліпідів.

Таким чином, одержані дані дозволяють зробити висновок про те, що для морських свинок при алергічному альвеоліті доцільно використовувати альфа-токоферол ацетат з лікувальною метою, а також рекомендувати його для апробації та подальшого дослідження його дії в клініці при екзогенному алергічному альвеоліті.

Висновки

1. На 30-у і 40-у доби експериментального АА у крові морських свинок збільшувався вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду, зростала активність ферментів антиоксидантної системи, при цьому була збережена рівновага між утворенням і утилізацією продуктів перекисного окиснення ліпідів.
2. На 60-у добу експерименту у крові морських свинок продовжується зростання вмісту дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду та спостерігається зниження активності супероксиддисмутази і каталази. Це свідчить про активізацію процесів ПОЛ і пригнічення ферментативної активності АОС, яка уже в цей період функціонально неспроможна утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів.
3. Експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується зростанням вмісту дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду та зниженням активності супероксиддисмутази і каталази в крові як у самців, так і у самок з перевагою цих процесів в останньої, що

показує на порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи незалежно від статі, проте з певним ступенем більшого вираження у самок. Це свідчить про більшу функціональну здатність ферментативної ланки АОС у самців, ніж у самок утилізувати продукти ПОЛ.

4. Встановлено коригуючий вплив антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату на продукти ПОЛ - знижується вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду та зростає активність ферментів АОС - рівень супероксиддисмутази і каталази в крові при експериментальному АА.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в трьох наукових статтях, з них одна у фаховому журналі, що затверджений і входить до переліку ВАК України [178, 179, 238] та у трьох збірках наукових праць міжнародних науково-практичних конференціях [180, 181, 182].

РОЗДІЛ 5

ЗРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ АНТИОКСИДАНТОМ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТОМ

Невід’ємною ланкою в реалізації ліпідних механізмів пошкодження є активізація процесів перекисного окиснення ліпідів. Продукти ПОЛ здатні викликати безпосереднє пошкодження легеневої тканини (Окороков А.Н., 2001) [145]. Крім цього відомо, що процеси перекисного окиснення ліпідів протікають як за фізіологічних умов, так і при патологічних станах організму. За фізіологічних умов існує рівновага між прооксидантною і антиоксидантною системами: між пошкоджуючим (ПОЛ) та захисним фактором (антиокислювальної активності). Якщо розвивається патологія, це призводить до порушення рівноваги, яка перебігає за принципом так званих “метаболічних гойдалок” – зниженням антиокислювальної активності АОА може супроводжуватись пригніченням загальної АОА (Гофман Е.Л., 1991, 1997) [45, 47]. Співвідношення ПОЛ/АОА є фізіологічною константою (Мих Г.А., 1993; Поліянц І.В., 2005) [126, 157].

З літературних джерел (Меерсон Ф.З., 1988, Поліянц І.В., 2005) [125, 157] відомо, що в основі підтримання вільнорадикального гомеостазу клітин лежить баланс між утворенням та елімінацією вільних радикалів. Важливим є той факт, що стійкість такої рівноваги має свої межі і визначається з одного боку потужністю систем антиоксидантного захисту, а з іншого – інтенсивністю процесів генерації радикалів. У зв’язку з тим в основі активізації ПОЛ, як правило, лежить один з трьох нижче згаданих загальних механізмів:

1. Може бути первинна надмірна генерація активних форм кисню, яка перевищує фізіологічні можливості антиоксидантних систем клітин;
2. Можливе первинне зниження потужності антиоксидантних захисних систем;

3. Поєднання цих можливостей у випадку ішемії, що визначається з одного боку масивною втратою антиоксидантів, які виходять через пошкоджену зовнішню мембрану клітин, а з іншого активною генерацією ініціаторів перекисного окиснення ліпідів (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Поліянц І.В., 2005) [125, 157].

Перекисне окиснення ліпідів є одним з універсальних механізмів ушкодження тканин. Підвищення інтенсивності процесів ПОЛ – важливий компонент ліпідного обміну, який впливає на різні ланки метаболізму. Швидкість перебігу вільнорадикальних процесів регулюється багатокomпонентною системою антиоксидантного захисту [35, 37, 157].

Як видно з лаконічного викладу матеріалу, що питання, яке стосується порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантних взаємовідносин при експериментальному алергічному альвеоліті у морських свинок взагалі не вивчено, тим більше в різні періоди розвитку даного алергічного процесу, а також в залежності від статі особливо в легеневій тканині тварин. З огляду на це нам було цікавим провести дослідження власне такого аспекту роботи.

Одержані результати подано в таблицях 5.1. – 5.8.

5.1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА

Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи вивчали у морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті за допомогою таких тестів як дієнові кон'югати, малоновий диальдегід, супероксиддисмутаза і каталаза, які визначали в легеневій тканині в ранні (30-а і 40-а доби) і пізні (60 доба) періоди розвитку модельного процесу альвеоліту. Було розпочато дослідження з визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів (ДК) і малонового диальдегіду (МДА) у крові тварин при експериментальному АА.

У результаті проведених досліджень встановлено, що в легенях морських свинок поступово зростала інтенсивність утворення продуктів ПОЛ в залежності від періодів розвитку АА. Так виявлено (табл. 5.1.), що на 30-у добу АА в легеневій тканині підвищується вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду на 93,6 і 112%, пізніше, на 40-у добу відповідно на 107,9 і 122,3% і на 60-у добу експериментального АА – на 117,4 і 130,8% порівняно з інтактними морськими свинками, що свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів у легеневій тканині (рис.5.1.).

Таблиця 5.1.

**Вміст дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду
в легеневій тканині морських свинок в різні періоди розвитку
експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		40	12,6±0,6	22,4±0,9
Морські свинки з експериментальним АА	30	40	24,4±1,2 P<0,05	47,5±2,1 P<0,05
	40	40	26,2±1,7 P<0,001	49,8±2,1 P<0,001
	60	40	27,4±1,3 P<0,001	51,7±2,6 P<0,001

Примітка:

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

На 40-у і 60-у доби експерименту вміст дієнових конюгатів в легенях морських свинок підвищувався на 7,3 і 12,2%, а малонового диальдегіду відповідно на 4,8 і 8,8% порівняно з групою тварин, які захворіли на 30-у добу АА. Поруч з цим активність ферментів антиоксидантної системи в легенях морських свинок при експериментальному АА неоднаправлено змінювалась залежно від періоду розвитку даного модельного процесу (табл. 5.2.).

Таблиця 5.2.

**Активність каталази та супероксиддисмутази
в легеневій тканині морських свинок в різні періоди
розвитку експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма дослідю	Тривалість експериментального в добах	Кількість тварин	Каталаза в м.о./мл (г)	СОД в у.о./мл (г)	СОД/ДК
Інтактні тварини. Контроль		40	46,9±2,4	129,8±3,6	10,3±0,8
Морські свинки з експериментальним АА	30	40	83,9±4,1 P<0,05	241,2±10,2 P<0,05	9,8±0,8 P>0,05
	40	40	39,4±2,0 P<0,05	117±5,3 P<0,05	4,4±0,4 P<0,05
	60	40	27,4±2,1 P<0,05	47,8±2,6 P<0,001	1,7±0,01 P<0,001

Примітка:

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

На 30-у добу експериментального АА активність каталази і супероксиддисмутази в легенях зростала на 78,8 і 81,4% порівняно з контрольними величинами, що свідчить про існування рівноваги між утворенням продуктів перекисного окиснення ліпідів та їх утилізацією антиоксидантною системою.

Пізніше з 40-ї доби експерименту, що охоплює ранній період АА спостерігається поступове зниження активності каталази і супероксиддисмутази в легенях тварин на 15,9 і 9,8%, яке надалі набуває найнижчих величин цих показників у пізньому періоді (60 доба) формування даного модельного процесу відповідно знижується на 41,5 і 63,1% порівняно з інтактними морськими свинками (рис.5.1.). Одержані результати показують на те, що активність ферментів антиоксидантної системи швидше починає знижуватись в легенях тварин (уже з 40 доби), ніж ці показники у крові, які зазнають змін лише у пізньому періоді (60 доба) експериментального алергічного альвеоліту.

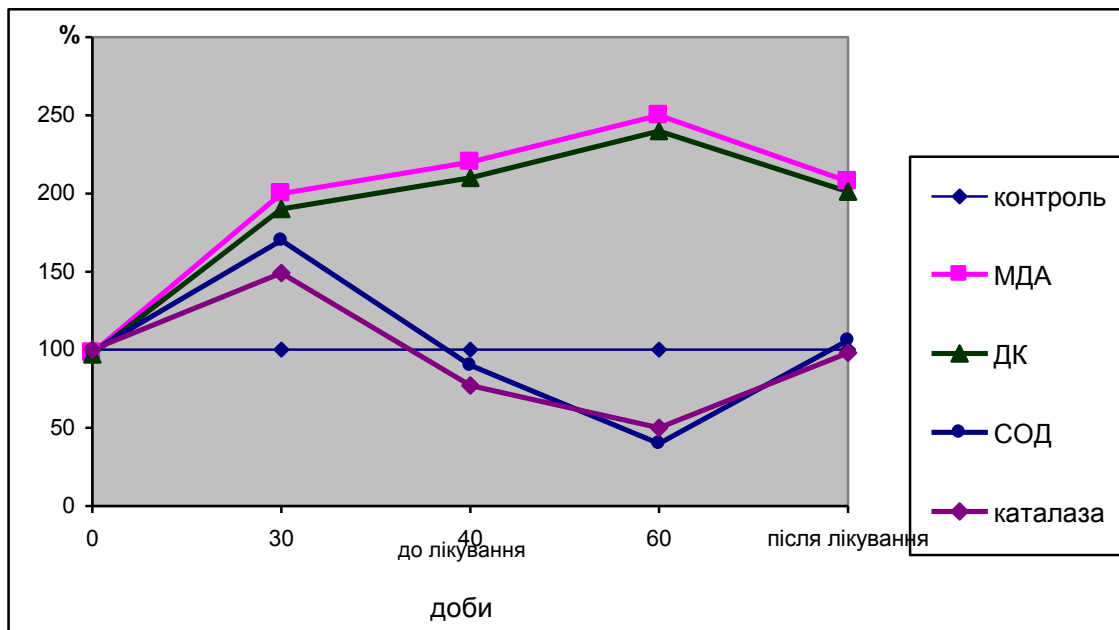


Рис.5.1. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА (в % від контролю) ($P < 0,05$).

На нашу думку, очевидно легені швидше пошкоджуються оскільки цей орган служить вхідними воротами для потрапляння в нього алергену, а також суттєві-

ші та більш глибокі зміни відбуваються насамперед в легенях, а потім зазнає змін функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної системи в крові тварин при експериментальному АА. Властиво підтвердженням такого положення є результати наших досліджень, які були описані в третьому та у четвертому розділах дисертаційної роботи.

Важливе значення для оцінки і характеристики зрушень функціонального стану системно-антисистемних взаємовідносин, пов'язаних з процесами перекисного окиснення ліпідів при експериментальному АА, має співвідношення між активністю супероксиддисмутази та вмістом дієнових кон'югатів в легенях.

На 30-у добу експерименту не виявлено статистично достовірних відмінностей цього співвідношення між показниками при АА та інтактними тваринами, що свідчить про достатню функціональну спроможність ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Пізніше на 40-у, а особливо на 60-у доби АА встановлено зменшення цього співвідношення відповідно на 57,2 і 83,4% порівняно з контролем (табл.5.2.).

Ці результати дозволяють зробити висновок про те, що в ранньому (40-а доба) і в пізньому періодах (60-а доба) формування експериментального АА настає виснаження ферментативної активності антиоксидантної системи, яка уже не зможе утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів, які викликають пошкодження легеневої тканини.

Таким чином, визначення вмісту дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, активності супероксиддисмутази і каталази в легенях морських свинок при АА показало, що періоди розвитку модельного процесу альвеоліту впливають на продукти ПОЛ та активність ферментів АОС. Зокрема ранній період (30-а доба) характеризується активізацією процесів ПОЛ та компенсаторним зростанням активності СОД і каталази; АА (40-а доба) супроводжується подальшим підвищенням вмісту ДК і МДА та незначним зниженням активності ферментів АОС і пізній період (60-а доба) проявляється найвищим ступенем пероксидації ліпідів та суттєвим зниженням активності СОД і каталази в легенях.

5.2. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і ферментативна активність антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин

У морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт визначали вміст дієнових кон'югат, малонового диальдегіду і активність супероксиддисмутази і каталази в легенях для виявлення порушень цих тестів у самок і самців.

Таблиця 5.3.

Вміст дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду в легеневій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин (M±m, n=80)

Форма досліджу	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Контроль Інтактні самки.	20	13,8±0,4	23,6±0,9
Контроль Інтактні самці.	20	11,9±0,8	21,6±1,2
Самки з експериментальним АА	20	30,6±1,8 P<0,001	52,3±2,6 P<0,001
Самці з експериментальним АА	20	24,1±1,2 P<0,05	49,3±1,9 P<0,05

Примітка:

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

В результаті проведених досліджень встановлено (табл. 5.3.), що за фізіологічних умов спостерігаються відмінності щодо вмісту продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС в легенях самців і самок.

Так, у самок в легеневої тканині міститься більше (табл.5.3.) дієнових кон'югат і малонового диальдегіду на 13,7 і 8,4%, ніж у самців за фізіологічних умов.

Водночас активність супероксиддисмутази і каталази відповідно була більшою на 13,1 і 11,4%, ніж у самців також за умов норми.

Незважаючи на незначні існуючі відмінності у самок і самців, співвідношення активності супероксиддисмутази та вмісту дієнових кон'югатів у легенях морських свинок підтримується майже на однаковому рівні (табл.5.4.).

Водночас у самок при експериментальному АА міститься у легенях більше дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду (табл.5.3.) на 21,2 і 57%, а активність супероксиддисмутази і каталази була меншою на 4,1 і 3,3%, ніж у самців, що свідчить про те, що у самців є більша функціональна здатність антиоксидантної системи, ніж у самок (табл.5.4.).

Доведено, що активізація процесів ПОЛ, яка спостерігається при гіпероксії, аноксії та тяжкій гіпоксії, викликає послаблення захисних властивостей антиоксидантної системи, та призводить, у кінцевому результаті, до розвитку патологічних змін (Барабой В.А., 1989) [16].

У самок при експериментальному АА спостерігалось підвищення вмісту дієнових (табл.5.3.) кон'югатів і малонового диальдегіду на 121,7 і 121,6% в порівнянні з інтактними тваринами (табл. 5.4.).

В той же час активність ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази в легенях знижувалося відповідно на 66,7 і 45,3% порівняно з показниками контрольних величин (табл.5.4.).

Таким чином, одержані нами результати дають можливість висловити думку про те, що при АА відбувається активізація процесів перекисного окиснення ліпідів та пригнічення активності ферментативної ланки антиоксидантної системи.

**Активність каталази та супероксиддисмутази
в легеневій тканині морських свинок при експериментальному
алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин
($M \pm m$, n=80)**

Форма досліджу	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)	СОД/ДК
Контроль. Інтактні самки.	20	139,1±3,6	49,8±2,3	10,0±0,6
Контроль. Інтактні самці.	20	120,8±5,8	44,1±2,1	10,1±0,6
Самки з експериментальним АА	20	46,3±2,1 P<0,001	27,2±2,3 P<0,05	1,5±0,08 P<0,001
Самці з експериментальним АА	20	48,2±1,3 P<0,001	28,1±1,9 P<0,05	2,0±0,04 P<0,001

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА в порівнянні з даними відповідної контрольної групи.

Встановлено, що у самців при експериментальному АА також зростав вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в легенях на 102,5 і 128,2% (табл.5.3.), водночас активність ферментів антиоксидантної системи – СОД і каталази (табл.5.4.) знижувалась відповідно на 60,0 і 36,2% порівняно з контрольними величинами інтактних тварин.

Таким чином, вивчення продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС в легенях в залежності від статі тварин показало зростання вмісту ДК, МДА та зниження активності СОД і каталази при експериментальному АА як у самок, так і у самців. Проте, виявлено незначні відмінності щодо активності ферментів АОС та продуктів ПОЛ залежно від статі при експериментальному АА. Так встановлено, що у самок була дещо нижчою активність ферментів АОС та вміст ДК і МДА в легенях був ви-

шим, ніж у самців, що свідчить про більшу функціональну спроможність антиоксидантної системи у самців, ніж у самок, утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів.

5.3. Вплив антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті

Експериментальними дослідженнями виявлено, що у морських свинок на експериментальний АА, які не піддавались дії антиоксиданту альфа-токоферолу

Таблиця 5.5.

Вплив антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату на вміст дієнових кон'югатів в легеневій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, n=128)

Форма досліджу		Кількість тварин	ДК нмоль/мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		40	12,6±0,6
Тварини з експериментальним АА	До лікування	40	27,4±1,3 P<0,05
	Після лікування	48	15,8±0,8 P ₁ <0,05

Примітка:

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

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

ацетату (до лікування) спостерігається підвищення продуктів перекисного окислення ліпідів та зниження ферментативної активності АОС в легеневій тканині в порівнянні з контролем.

Як видно з таблиць 5.5.; 5.6.; 5.7.; 5.8, що показники дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду в легеневій тканині тварин при експериментальному АА до лікування зростали на 117,4% 130,8%, а активність ферментів – СОД і каталази знижувалась відповідно на 63,1% і 41,5% напроти тестів інтактних морських свинок. Ці результати дослідження вказують на порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в легеневій тканині при АА.

Таблиця 5.6.

**Дія антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату
на вміст малонового диальдегіду в легеневій тканині
морських свинок при алергічному альвеоліті
($M \pm m$, n=128)**

Форма дослідю		Кількість тварин	МДА нмоль/мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		40	22,4±0,9
Тварини з експериментальним АА	До лікування	40	51,7±2,6 P<0,05
	Після лікування	48	31,6±1,4 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

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

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

Після проведеної терапії шляхом застосування антиоксиданта АТФА перорально у дозі 100 мг/кг маси тварин впродовж 10 днів (табл. 5.5.; 5.6.; 5.7.; 5.8.) показало, що у морських свинок хворих на експериментальний АА зниження вмісту в легеневій тканині ДК та малонового диальдегіду відповідно на 42,3% і 38,8%, поряд з тим активність ферментів – СОД і каталази навпаки зростання на 66,1% і 48,1% порівняно з групою тварин, які не піддавались дії цього антиоксиданту (до лікування).

Таблиця 5.7.

**Дія антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату
на активність СОД в легеневій тканині
морських свинок при алергічному альвеоліті
($M \pm m$, n=128)**

Форма дослідю		Кількість тварин	СОД у.о./мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		40	129,8±3,6
Тварини з експериментальним АА	До лікування	40	47,8±2,6 P<0,001
	Після лікування	48	79,4±3,1 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

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

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

Одержані дані свідчать про те, що антиоксидант АТФА виявляє гальмівний вплив на синтез продуктів ПОЛ та активізує ферментативну активність АОС в легеневій тканині тварин при АА.

Отже, проведені експериментальні дослідження показали підвищення активності ферментів АОС та зниження продуктів ПОЛ в легеневій тканині тварин при експериментальному АА після застосування антиоксиданта АТФА в порівнянні з групою морських свинок до лікування. Тому, є підстави стверджувати, що антиоксидант альфа-токоферол ацетат має коригуючий вплив на вміст ДК і МДА та активність СОД і каталази в легенях морських свинок при АА.

Таблиця 5.8.

**Вплив антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату
на активність каталази в легеневій тканині
морських свинок при алергічному альвеоліті
($M \pm m$, n=128)**

Форма дослідю		Кількість тварин	Каталаза у.о./мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		40	46,9±2,4
Тварини з експериментальним АА	До лікування	40	27,4±2,1 P<0,05
	Після лікування	48	40,6±2,0 P ₁ <0,05

Примітка:

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

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

Висновки

1. Ранній період розвитку (30 доба) АА характеризується збільшенням вмісту ДК, МДА та активності СОД і каталази в легенях тварин, що

свідчить про стимуляцію як прооксидантної, так і антиоксидантної систем.

2. Експериментальний АА (на 40-у добу) супроводжується порушенням рівноваги між прооксидантною і антиоксидантною системами: стимулюються і надалі процеси ПОЛ, та знижується активність ферментів АОС в легенях на відміну від крові, в якій показники СОД і каталази були ще підвищеними.
3. Виявлено, що у морських свинок на 60-у добу експерименту спостерігається найвищий ступінь пероксидації ліпідів та найнижча активність супероксиддисмутази і каталази в легенях, що свідчить про порушення балансу між утворенням продуктів ПОЛ і їх утилізацією.
4. Встановлено, що при експериментальному алергічному альвеоліті як у самок, так і у самців в легеневій тканині зростає вміст продуктів ПОЛ та знижується активність ферментів АОС, проте ці зміни були більше виражені у самок, ніж у самців, що свідчить про вищу функціональну спроможність ферментів антиоксидантної системи у самців, ніж у самок.
5. Показано коригуючу дію антиоксиданта АТФА на продукти ПОЛ - знижується вміст ДК і МДА та зростає активність ферментів АОС – рівень СОД і каталази в легеневій тканині тварин при АА.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображено в одній науковій статті у фаховому журналі, що затверджений і входить до переліку ВАК України [237] та в одній збірці наукових праць [183].

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В ПЕЧІНКОВІЙ ТКАНИНІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АА ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ АНТИОКСИДАНТОМ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТОМ

Для характеристики функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у морських свинок хворих на експериментальний АА визначали продукти перекисного окиснення ліпідів – дієнові кон'югати, малоновий диальдегід, активність ферментів АОС (супероксиддисмутази і каталази) в печінковій тканині в ранній (30-а та 40-а доби) та пізні періоди (60 доба) розвитку даного модельного процесу та в залежності від статі тварин.

Дослідження процесів пероксидації ліпідів і активності ферментів антиоксидантної системи у печінці проводилося через те, що вона є одним з найбільше чутливим внутрішнім органом до продуктів перекисного окиснення ліпідів (Скакун Л.Н., 1985) [200].

Результати дослідження подані в таблицях 6.1. –6.8.

6.1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в печінковій тканині тварин в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту

У результатах проведених досліджень виявлено, що у морських свинок в ранній період експерименту (30 доба) спостерігається зростання вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів у печінковій тканині. Так, вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду (табл.6.1.) зростав на 65,0 і 45,4%, а активність супероксиддисмутази і каталази на 81,2 і 84,5% при експериментальному АА порівняно з контролем, що свідчить про стимуляцію як прооксидантно, так і антиоксидантної системи (мал.6.1.).

Пізніше, на 40-у добу АА, (табл.6.1.) встановлено подальше підвищення вмісту ДК і МДА на 73,8 і 52,1% (мал.6.1.) водночас, показники активності суперок-

сиддисмутази і каталази в печінці знаходились на рівні контрольних величин (табл.6.2.).

Таблиця 6.1.

Вміст дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду в печінковій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту (M±m, n=160)

Форма дослідю	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		40	12,6±0,8	20,9±1,2
Морські свинки з експериментальним АА	30	40	20,8±1,2 P<0,05	30,4±3,4 P<0,05
	40	40	21,9±1,0 P<0,05	31,8±3,4 P<0,05
	60	40	22,5±1,0 P<0,05	41,2±2,8 P<0,05

Примітка:

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

Продовжуючи дослідження зазначених тестів – продуктів перекисного окиснення ліпідів і активності ферментів антиоксидантної системи у морських свинок при експериментальному АА, на 60-у добу було виявлено найвищий ступінь пероксидації ліпідів – зростав вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду на (табл.6.1.) 78,5 і 97,1% в печінці. В цей же час активність СОД і каталази знижувалась на 9,5 і 23,8% порівняно з (табл.6.2.) інтактними тваринами, що (рис.6.1.) свідчить про порушення балансу між утворенням та утилізацією продуктів перекисного

окиснення ліпідів, зниження функціональної здатності ферментативної антиоксидантної системи печінки при експериментальному алергічному альвеоліті.

Крім цього, доведено, що активація вільнорадикальних реакцій в мембранах органел гепатоцитів, зокрема ендоплазматичної сітки і мітохондрій, неминуче веде до порушення функціонування ферментних комплексів, які забезпечують процеси мікросомального та енергозабезпечуючого окиснення (Скакун Л.Н., 1985; Барбой В.А., 1989) [16, 200].

Таблиця 6.2.

**Активність каталази та супероксиддисмутази
в печінковій тканині морських свинок в різні періоди
розвитку експериментального алергічного альвеоліту
($M \pm m$, n=160)**

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	Каталаза в м.о./мл (г)	СОД в у.о./мл (г)	СОД/ДК
Інтактні тварини. Контроль		40	42,8±2,3	121,6±5,6	9,6±0,3
Морські свинки з експериментальним АА	30	40	79,0±3,1 P<0,05	228±5,2 P<0,05	10,9±0,4 P>0,05
	40	40	42,6±2,3 P>0,05	120,9±5,4 P>0,05	5,5±0,1 P<0,05
	60	40	32,6±2,1 P<0,05	110,2±5,2 P<0,05	4,8±0,1 P<0,05

Примітка:

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

Важливе значення для оцінки і характеристики прооксидантно-антиоксидантної систем має співвідношення між активністю супероксиддисмутази та вмістом дієнових кон'югатів.

На 30-у добу експерименту не виявлено статистично достовірних відмінностей між показниками при експериментальному АА та інтактними морськими свинками, що свідчить про достатню функціональну спроможність ферментативної ланки антиоксидантної системи.

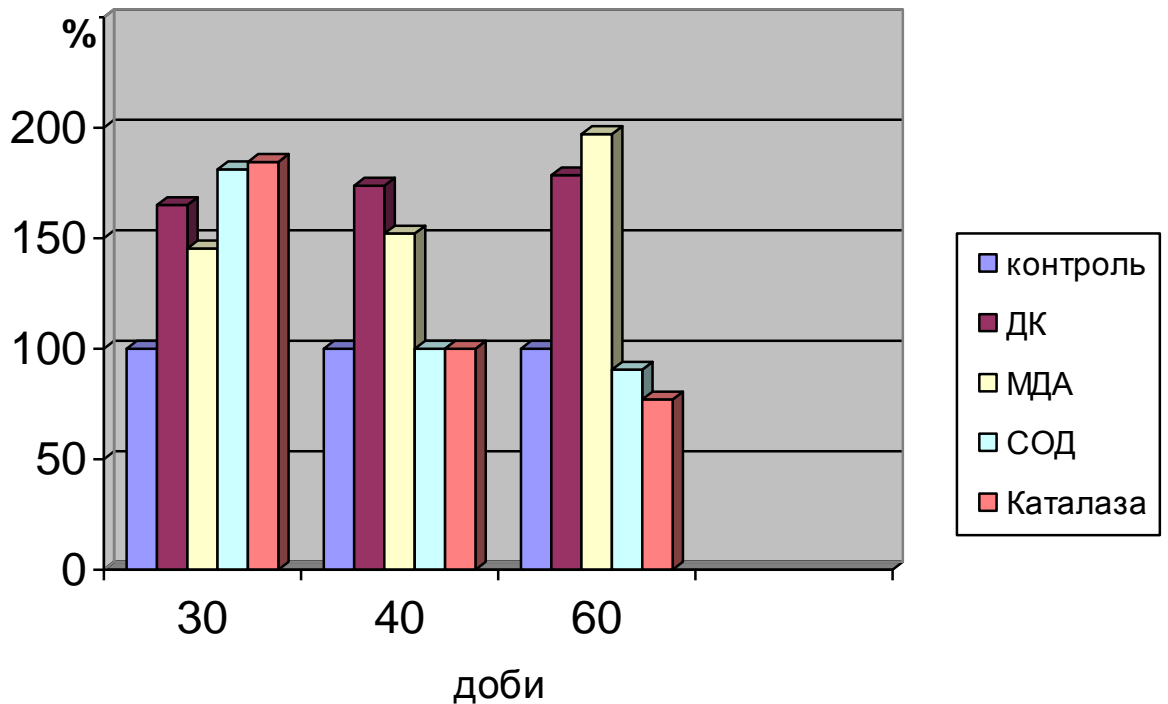


Рис.6.1. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи в печінковій тканині морських свинок в різні періоди АА (в % від контролю) ($P < 0,05$).

Пізніше, на 40-у добу експерименту, встановлено зменшення цього співвідношення у печінці на 42,7%, а на 60-у добу АА на 50% порівняно з контролем, що вказує не тільки про напруження, але й на зниження функціонування ферментативної ланки, порушення балансу між утворенням та утилізацією продуктів ПОЛ.

Таким чином, вивчення вмісту в печінці дієнових кон'югатів, малонового диальдегіду, активності супероксиддисмутази і каталази показало поступове зростання продуктів ПОЛ в ранні та пізні періоди розвитку АА, та підвищення активності ферментів антиоксидантної системи на 30-у добу. Пізніше, на 40-у добу, - показники СОД і каталази знаходились на рівні контрольних величин, і в пізньому періоді розвитку експериментального АА спостерігається зниження активності цих ферментів.

Отже, різні періоди формування захворювання впливають на вміст в печінці продуктів перекисного окиснення ліпідів та ферментативну активність антиоксидантної системи при експериментальному алергічному альвеоліті.

6.2. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в печінковій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин

Таблиця 6.3.

Вміст дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду в печінковій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин (M±m, n=80)

Форма дослідю	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Контроль Інтактні самки.	20	12,8±0,8	21,6±1,2
Контроль Інтактні самці.	20	12,6±0,8	20,8±1,2
Самки з експериментальним АА	20	23,9±1,0 P<0,05	42,1±1,9 P<0,05
Самці з експериментальним АА	20	21,3±1,0 P<0,05	40,4±1,9 P<0,05

Примітка:

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

В результаті проведених досліджень (табл.6.3.) виявлено, що у самок при експериментальному АА зростає вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду в печінці на 86,7 і 94,9% порівняно з контролем, що свідчить про інтенсифікацію

пероксидації ліпідів. Поруч з цим активність ферментів АОС мала тенденцію до зниження. Так супероксиддисмутаза та каталаза у самок (табл.6.4.) знижувалась на 3,2 і 11,4% порівняно з контролем, що показує на функціональну напруженість ферментативної ланки АОС.

Таблиця 6.4.

Активність каталази та супероксиддисмутази в печінковій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин (M±m, n=80)

Форма досліджу	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)	СОД/ДК
Контроль. Інтактні самки.	20	121,8±5,6	43,6±2,3	9,5±0,3
Контроль. Інтактні самці.	20	121,6±5,6	42,4±2,3	9,5±0,3
Самки з експериментальним АА	20	117,2±5,2 P<0,05	38,6±2,1 P<0,05	4,9±0,4 P<0,05
Самці з експериментальним АА	20	118,4±5,6 P<0,05	40,8±2,3 P<0,05	5,5±0,048 P<0,05

Примітка:

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

В цей же час у самців при експериментальному АА також прискорювались процеси перекисного окиснення ліпідів у печінці. Так, вміст дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду в самців зростав на 66,4 і 87%, а активність супероксиддисмутази та каталази знижувалась незначно, відповідно на 2,6 і 4,6% порівняно з конт-

ролем, що свідчить про порушення функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної системи у самок і самців.

6.3. Вплив антиоксиданта альфа-токоферолу ацетату на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в печінковій тканині тварин при експериментальному алергічному альвеоліті

Особливу увагу привертають дослідження, присвячені вивченню змін співвідношення активності супероксиддисмутази до вмісту дієнових кон'югатів у печінці.

Таблиця 6.5.

Дія антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату на вміст ДК в печінковій тканині морських свинок при алергічному альвеоліті

($M \pm m$, n=128)

Форма дослідження		Кількість тварин	ДК нмоль/мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		40	12,6±0,8
Тварини з експериментальним АА	До лікування	40	22,5±1,0 P<0,05
	Після лікування	48	15,4±0,9 P ₁ <0,05

Примітка:

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

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

**Дія антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату
на вміст малонового диальдегіду в печінковій тканині
морських свинок при алергічному альвеоліті
($M \pm m$, n=128)**

Форма дослідю		Кількість тварин	МДА нмоль/мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		40	20,9±1,2
Тварини з експериментальним АА	До лікування	40	41,2±2,8 P<0,05
	Після лікування	48	30,6±1,8 P ₁ <0,05

Примітка:

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

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

В роботі встановлено, що у самок співвідношення СОД/ДК знижується на 48,4%, а у самців на 42,1% при експериментальному АА порівняно з контролем. Отже, одержані результати показують порушення балансу між утворенням та утилізацією продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Результатами проведених експериментальних досліджень встановлено, що у морських свинок при АА (до лікування), яким не застосовували антиоксидант АТФА спостерігається підвищення продуктів ПОЛ та зниження активності АОС в печінковій тканині в порівнянні з величинами контролю.

Використання антиоксиданту АТФА перорально у дозі 100 мг/кг маси тварин впродовж 10 днів (табл. 6.5.; 6.6.; 6.7.; 6.8.) дало можливість знизити вміст в пе-

цинковій тканині ДК і МДА на 31,5% і 25,7% та підвищити активність ферментів АОС – супероксиддисмутази на 8,7% (після лікування) порівняно з групою морських свинок, яким не призначали даний антиоксидант.

Таблиця 6.7.

**Дія антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату
на активність СОД в печінковій тканині
морських свинок при алергічному альвеоліті
($M \pm m$, n=128)**

Форма дослідю		Кількість тварин	СОД у.о./мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		40	121,6 \pm 5,6
Тварини з експериментальним АА	До лікування	40	110,2 \pm 5,2 P<0,05
	Після лікування	48	119,8 \pm 5,3 P ₁ <0,05

Примітка:

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

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

Водночас, не вплинув АТФА на активність каталази в печінці при АА, її вміст знаходився на рівні величин морських свинок, які не піддавалися дії цього антиоксиданту (табл. 6.8.).

Таким чином, проведені експериментальні дослідження показали, що антиоксидант АТФА має гальмівну дію на продукти ПОЛ та стимулюючий вплив на активність ферментів АОС в печінковій тканині морських свинок при АА.

**Дія антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату
на активність каталази в печінковій тканині
морських свинок при алергічному альвеоліті
($M \pm m$, n=128)**

Форма дослідю		Кількість тварин	Каталаза у.о./мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		40	42,8 \pm 2,3
Тварини з експериментальним АА	До лікування	40	32,6 \pm 2,1 P<0,05
	Після лікування	48	30,5 \pm 2,1 P ₁ >0,05

Примітка:

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

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

Висновки

1. Встановлено, що на 30-у добу АА у морських свинок зростають паралельно продукти ПОЛ – дієнові кон'югати, малоновий диальдегід та активність ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази в печінці, що показує на збереження рівноваги між прооксидантною і антиоксидантною системами.
2. На 40-у добу експериментального АА продукти ПОЛ надалі зростають, а показники активності ферментів АОС в печінці знаходяться на рівні інтактних тварин.

3. На 60-у добу експерименту продовжується зростання вмісту ДК і МДА, а активність СОД і каталази в печінці починає знижуватись, що свідчить про пригнічення ферментативної активності антиоксидантної системи.
4. У самок і самців при експериментальному алергічному альвеоліті майже на однаковому рівні посилено відбувається нагромадження в печінці продуктів перекисного окиснення ліпідів та помірне зниження активності ферментативної ланки антиоксидантної системи.
5. Використання антиоксиданту АТФА призводить до зниження продуктів ПОЛ – вміст ДК і МДА та підвищення активності ферментів АОС – вмісту СОД в печінковій тканині при експериментальному АА. Не вплинув АТФА на активність каталази в печінці при АА, її вміст знаходився на рівні величин морських свинок, які не піддавалися дії цього антиоксиданту.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в одній науковій статті у фаховому журналі, що затверджений і входить до переліку ВАК України [236].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема вивчення патофізіологічних механізмів розвитку екзогенного АА, його діагностики та лікування за останні декілька десятиліть є актуальною і набула як соціального, так і економічного значення через те, що зростає число випадків цього захворювання, трапляються періоди непрацездатності та інвалідності у хворих, розвиваються різноманітні ускладнення [22, 23, 106, 107, 108, 155, 156, 166, 168, 169, 175, 186, 193, 233].

На сьогодні відомо, що основну роль в патогенезі екзогенного АА відіграє імунокомплексний механізм пошкодження тканин – III тип алергічних реакцій. Здебільшого до нього приєднується I (реагіновий), II (цитотоксичний) і IV (сповільнений) алергічних механізмів. Також встановлено можливість активізації комплементу за альтернативним або, навіть, класичним шляхом.

Важливе значення для патогенезу екзогенного АА мають результати вивчення локального легеневого імунітету, участь T і B-систем імунітету [22, 106, 108, 155, 156, 166, 169, 233].

Поряд з цим не дослідженим залишаються питання, які присвячені ролі порушень прооксидантних та антиоксидантних процесів у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту в залежності від періодів його розвитку, статі тварин та їх корекція антиоксидантом альфа-токоферола ацетатом.

Властиво це стало темою нашої наукової роботи, яка представляє собою експериментальне дослідження, виконане на різних рівнях організації організму (клітинному, органному, системному та організмовому).

Таким чином, метою нашого дослідження є з'ясування ролі та порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної та імунної систем в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту в різні періоди його формування в залежності від статі та їх корекція антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом (вітаміном E ацетатом).

Поставлена мета передбачає реалізацію таких завдань:

1. Вивчити стан (неспецифічних та специфічних) клітинних та гуморальних механізмів пошкодження і захисту в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту в залежності від статі.
2. Дослідити вміст продуктів ПОЛ (перекисного окиснення ліпідів) і активність антиоксидантних ферментів у крові морських свинок на 30-у, 40-у, 60-у доби експериментального АА.
3. Визначити зміну показників пероксидації ліпідів та антиоксидантних ферментів в легеневій тканині при експериментальному АА в залежності від статі тварин в різні періоди його формування.
4. З'ясувати рівень активності ферментів АОС (антиоксидантної системи) та вміст показників ПОЛ в печінковій тканині морських свинок в динаміці експериментального АА.
5. Встановити коригуючий вплив антиоксиданта альфа-токоферола ацетату на порушений функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної систем в крові, легеневій та печінковій тканинах при експериментальному АА.

З цією метою було проведено дослідження на 208 морських свинках (80 самців, 88 самок з алергічним альвеолітом та 40 інтактних тварин) масою 180-220 г.

Для характеристики функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної та імунної систем в крові, в легеневій та печінковій тканинах, визначали дієнові кон'югати, малоновий диальдегід, активність супероксиддисмутази і каталази, Т і В-лімфоцити, загальну кількість: великих, середніх та малих розмірів ЦК в інтактних морських свинок і за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту на 30, 40, 60 доби, а також з метою проведення антиоксидантної терапії застосовувався альфа-токоферола ацетат впродовж 10 днів, перорально в дозі 100 мг/кг маси тварин.

Разом з тим для зручності опису і інтерпретації одержаних даних, а також в залежності від часу першого введення антигену і до здійснення лабораторних досліджень умовно виділяли два періоди формування – ранній (30-а і 40-а доби) і пізній (60-а доба) АА.

У результаті проведених досліджень виявлено, що на 30-у, 40-у і 60-у доби розвитку експериментального АА у сироватці крові морських свинок поступово зростала інтенсивність утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Так, вміст дієнових кон'югатів у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в ранні, середні і пізні періоди його формування поступово підвищувався відповідно на 51,3%, 89,1% і 100%, а рівень малонового диальдегіду на 95,2%, 123,8% і 133,3% порівняно з інтактними тваринами, що вказує на активізацію пероксидації ліпідів.

У цьому контексті з літератури відомо, що надмірне нагромадження продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів є уражаючим фактором, який здатний призвести до значного порушення фізико-хімічної структури мембрани, дезінтеграції ферментних ансамблів і як наслідок – до порушення усіх основних циклів клітинного обміну, дихання, окиснювального фосфорилювання, активності транспорту, процесів біосинтезу (Тебенчук Г.М., Головатюк Л.Н., 1987) [209].

Крім цього, доведено, що активація процесів перекисного окиснення ліпідів є одним з універсальних механізмів пошкодження клітин, основним джерелом порушень структури та функцій біологічних мембран, роз'єднання окиснення та фосфорилювання при дії на організм несприятливих екзо- та ендогенних факторів. Одним з таких факторів є гіпоксія, яка є дуже поширеним явищем і має місце при АА. Разом з тим дефіцит кисню може бути викликаний багатьма причинами: різні форми внутрішньої патології, особливо захворювання органів дихання, кровообігу, крові, цитотоксична дія лікарських препаратів та хімічних речовин, робота та перебування в екстремальних умовах, які обумовлені недостатністю або неадекватністю у забезпеченні потреб організму киснем (Барабой В.А., 1989; Барабой В.А., Сутковой Д.А., 1997; Барабой В.А., Дзятковская Н.Н., Клименко Т.В., 1990) [15, 16, 17].

Результатами наших досліджень встановлено, що активність ферментів АОС змінювалась неоднонаправлено в залежності від періодів формування експериментального АА.

Активність каталази підвищувалась в крові у ранній період експериментального АА відповідно на 80,6% і 12,5%, а активність СОД зростала лише (на 30-у добу) на 64,1% порівняно з величинами інтактних морських свинок.

Експериментальний АА (на 40-у добу) не вплинув на активність супероксиддисмутази. Ці показники залишаються на рівні контрольних величин. Поряд з цим у пізньому періоді (60-а доба) формування експериментального АА відбуваються протилежні зміни в активності ферментів АОС. Вони знижуються в крові СОД і каталаза відповідно на 21,8% і 25,0% порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про порушення збалансованого функціонування систем антиоксидантного захисту, яке сприяє ще більшій інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів.

Активність СОД і каталази на 40-у добу експерименту в крові знижуються на 37,8% і 37,7% порівняно з групою тварин з раннім періодом розвитку (на 30-у добу) експериментального АА.

Як видно з одержаних даних при експериментальному АА відбувається активізація процесів ліпопероксидації, що очевидно призводить до посиленого витрачання антиоксидантів на утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Аналогічні результати до наших раніше одержали И.В.Лозицкий (1986) [113], Т.В. Ветренко, М.Ф. Тимочко (1987) [29], Е.Л. Гофман (1991) [45], Н.И. Скороход (1990) [201], підвищення рівня ДК, МДА та зниження активності каталази в крові і в тканинах головного мозку, але при інших формах алергії (сенсibilізації та анафілактичному шоці) в експерименті та в крові хворих при atopічній і інфекційно-алергічній бронхіальній астмі – в клініці.

У доступній нам літературі ми не знайшли публікацій, які б стосувалися процесів ПОЛ та активності АОС при експериментальному алергічному альвеоліті.

Особливої уваги заслуговують зміни співвідношення між активністю супероксиддисмутази і вмістом дієнових кон'югатів у крові, що характеризує баланс між утворенням продуктів перекисного окиснення ліпідів і можливостями їх утилізації.

Так, на 30-у добу експерименту, у морських свинок не виявлено статистично достовірних відмінностей між показниками експериментального АА та інтакт-

ними тваринами, що свідчить про достатньо функціональну спроможність ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Пізніше на 40-у добу АА співвідношення активність СОД/вміст ДК в крові має протилежну тенденцію до зниження відповідно на 46,1% і 60,9% порівняно з інтактними тваринами. Ці результати показують, що у морських свинок менше в ранній(40-а доба), а більше у пізній періоди розвитку АА виснажується ферментативна активність антиоксидантної системи, яка уже не здатна повністю утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів, що посилено утворюються при цьому модельному процесі.

Таким чином, визначення ДК, МДА, СОД і каталази в крові морських свинок показало поступове зростання продуктів ПОЛ в ранні та пізні періоди розвитку АА та підвищення активності ферментів АОС особливо на 30-у добу експерименту та їх суттєве зниження у пізній період його формування.

Привертають увагу дослідження, які присвячені вивченню вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів і активності ферментів антиоксидантної системи в крові тварин за умов розвитку експериментального АА в залежності від статі.

В роботі встановлено, що при експериментальному АА підвищується інтенсивність утворення продуктів ПОЛ в крові як у самців, так і у самок з перевагою в останніх. Так, у самок вміст ДК і МДА в крові тварин зростав на 105,2% і 137,2%, а у самців ці показники теж були підвищеними відповідно на 91,6% і 123,8% порівняно з інтактними морськими свинками, що свідчить про інтенсифікацію процесів пероксидації ліпідів при експериментальному АА. Поруч з цим у крові самок і самців експериментального АА виявлено протилежні зміни активності супероксиддисмутази і каталази. Ці показники знижувались незалежно від статі, проте були більше виражені у самок.

Так, біохімічні дослідження показали, що активність СОД і каталази у крові самок з експериментальним АА знижувалась на 23,7% і 32,7%, а у самців відповідно на 19,5% і 15,6% порівняно з показниками контрольних величин.

Важливе значення для характеристики функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної систем у крові морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі тварин мають зміни співвідношення між активністю СОД і

вмістом ДК, за якими можна оцінювати баланс між утворенням продуктів ПОЛ і їх утилізацією.

Так, дане співвідношення у самців і самок при експериментальному АА знижувалось відповідно на 58,3% і 63,2% порівняно з інтактними тваринами. Як видно з одержаних даних, що цей індекс був більше виражений у самок, ніж у самців, що свідчить про неспроможність АОС утилізувати продукти пероксидації ліпідів.

Суттєві результати одержані після застосування антиоксиданта альфа-токоферолу ацетата морським свинкам при експериментальному АА перорально в дозі 100 мг/кг маси тварини впродовж 10 днів. Виявлено, що у тварин, які не піддавались впливу альфа-токоферолу ацетату (АТФА) спостерігалось зростання продуктів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту в крові при АА. Так, вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду в крові морських свинок при експериментальному АА підвищувався на 100% і 133,3%, а активність СОД і каталази знижувалась на 21,8% і 25% порівняно з показниками інтактних тварин, що свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та пригнічення ферментативної активності АОС.

Одержані результати дають підставу стверджувати, що у морських свинок за умов розвитку алергічного альвеоліту, розвиваються порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи.

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

У результаті проведених досліджень встановлено, що у морських свинок при експериментальному АА після проведеної терапії антиоксидантом алфа-токоферолу ацетатом зниження вмісту в крові ДК і МДА відповідно на 45,9% і 55,1%, водночас активність ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази навпаки зростала на 24,0% і 27,2% порівняно з групою тварин, які не піддавались впливу цього антиоксиданту, що свідчить про гальмівну дію його на утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів та стимулюючий вплив на активність ферментів антиоксидантної системи в крові.

Таким чином, одержані результати дозволяють зробити висновок про те, що для морських свинок при АА доцільно використовувати антиоксидант альфа-токоферол ацетат, як препарат, що має коригуючий вплив на процеси пероксидації ліпідів і активність ферментів АОС та рекомендувати його для апробації та проведення подальших клінічних досліджень в пульмонології та алергології для хворих на АА.

Літературні джерела з цього приводу свідчать про те, що вітамін Е попереджує порушення процесів перекисного окиснення ліпідів.

Токоферолі є важливими компонентами антиоксидантної системи організму. Вітамін Е як антиоксидант гальмує утворення гідроперекисів ліпідів і власне тим захищає білки та ферменти від окиснення, має стабілізуючий вплив на мембранні структури клітин (Скакун Л.Н., 1985) [200].

За рахунок наявності в молекулі лабільного атома водню альфа-токоферол взаємодіє з пероксидними радикалами ліпідів, відновлюючи їх в гідропероксиди і перериває таким чином ланцюгову реакцію пероксидації (Склярів О.Я., 2004) [24].

Позитивний ефект від застосування антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату одержали И.В.Лозицкий (1986) [113], Н.И.Скороход (1996) [204], як в експерименті так і в клініці при алергії негайного типу.

Для більш всестороннього вивчення зрушень функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи при експериментальному АА мають результати дослідження, які присвячені визначенню ДК, МДА, СОД і каталази в легеневій тканині тварин та їх корекція антиоксидантом альфа-токоферолу ацетатом.

У цьому контексті відомо, що активізація процесів перекисного окиснення ліпідів є невід'ємною ланкою в реалізації ліпідних механізмів пошкодження. Зокрема продукти ПОЛ здатні викликати безпосереднє пошкодження легеневої тканини (Огороков А.Н., 2001) [145].

Нами встановлено, що у легенях морських свинок за умов розвитку експериментального АА як і в крові поступово зростають продукти перекисного окиснення ліпідів в ранні та пізні періоди його розвитку. Так, виявлено, що на 30-у добу експериментального АА в легеневій тканині підвищується вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду на 93,6% і 112%, на 40-у добу відповідно на 107,9% і

122,3% і на 60-у добу експерименту на 117,4% і 130,8% порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про посилення процесів ПОЛ в легеневій тканині. Поруч з цим активність ферментів антиоксидантної системи в легенях морських свинок при АА неоднаправлено змінювалась залежно від періоду його розвитку.

На 30-у добу експериментального АА активність каталази і супероксиддисмутази в легенях зростала на 78,8% і 81,4% порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про існування рівноваги між утворенням продуктів пероксидації ліпідів та їх утилізацією АОС.

Пізніше, з 40-ї доби експерименту, спостерігається поступове зниження активності каталази і СОД в легенях на 15,9% і 9,8%, яке надалі набуває найнижчих величин цих показників у пізньому періоді формування експериментального АА (відповідно знижуються на 41,5% і 63,1% порівняно з інтактними тваринами).

Таким чином одержані результати показують на те, що активність ферментів АОС швидше починає знижуватись в легенях морських свинок (уже з 40-ї доби), ніж ці показники у крові, які зазнають змін лише у пізньому періоді (на 60 доба) експериментального АА.

Важливе значення для оцінки і характеристики зрушень функціонального стану системно-антисистемних взаємовідносин пов'язаних з процесами пероксидації ліпідів при експериментальному АА має співвідношення між активністю СОД та вмістом ДК в легенях.

На 30-у добу експерименту не виявлено статистично достовірних відмінностей цього співвідношення між показниками при експериментальному АА та інтактними тваринами, що свідчить про достатню функціональну спроможність ферментативної ланки АОС.

Пізніше на 40-у добу, а особливо на 60-у добу алергічного альвеоліту встановлено зниження співвідношення активності СОД до вмісту ДК в легенях відповідно на 57,2% і 83,4% порівняно з контролем.

Це дозволяє стверджувати, що в ранньому (на 40-у добу) і пізньому періодах формування експериментального АА настає виснаження ферментативної активності антиоксидантної системи. Тим більше доведено, що активація процесів ПОЛ, яка спостерігається при гіпероксії, аноксії та тяжкій гіпоксії, викликає послаб-

лення захисних властивостей антиоксидантної системи та призводить у кінцевому результаті, до розвитку патологічних змін (Барабой В.А., 1989) [16].

Таким чином, визначення продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС в легенях тварин при експериментальному АА показало, що різні періоди його розвитку впливають на процеси пероксидації ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи. Зокрема, ранній період (на 30-у добу) характеризується активізацією процесів ПОЛ та компенсаторним зростанням активності СОД і каталази, АА (на 40-у добу) супроводжується подальшим підвищенням вмісту ДК і МДА та незначним зниженням АОС і пізній період проявився найвищим ступенем пероксидації ліпідів та суттєвим зниженням активності СОД і каталази в легенях при експериментальному АА.

Вивчення процесів перекисного окиснення ліпідів в легенях при АА в залежності від статі тварин показало, що у самок міститься більше ДК і МДА на 21,2% і 5,7%, а активність ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази була меншою на 4,1% і 3,3% ніж у самців, що свідчить про те, що у самців є більша функціональна здатність антиоксидантної системи, ніж у самок.

У самок за умов розвитку експериментального АА спостерігалось підвищення вмісту ДК і МДА на 121,7% і 121,6%, а активність СОД і каталази в легенях знижувалась відповідно на 66,7% і 45,3% порівняно з інтактними тваринами.

У самців хворих на експериментальний АА також зростав вміст продуктів ПОЛ – ДК і МДА в легенях на 102,%% і 128,2%, водночас активність СОД і каталази знижувалась на 60,0% і 36,2% порівняно з контролем, що свідчить про активізацію процесів ПОЛ та пригнічення активності ферментів АОС.

Експериментальними дослідженнями виявлено, що у морських свинок при АА, які не піддавались дії антиоксиданта альфа-токоферол ацетату (до лікування) спостерігається підвищення продуктів ПОЛ та зниження активності ферментів АОС в легеневої тканині в порівнянні з контрольними величинами в інтактних тварин.

Після проведеної терапії шляхом використання антиоксиданту АТФА перорально впродовж 10 днів у дозі 100 мг/кг маси тіла встановлено зниження вмісту ДК і МДА на 42,3% і 38,8% та підвищення активності СОД і каталази в легеневої тканині відповідно на 66,1% і 48,1% порівняно з групою тварин, які не піддавались

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

Великий розділ роботи присвячений вивченню функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в печінковій тканині морських свинок при експериментальному АА в залежності від періодів його розвитку та статі тварин. Для характеристики процесів пероксидації ліпідів і активності ферментів АОС вибрали печінкову тканину через те, що вона є одним з найбільше чутливим внутрішнім органом до продуктів перекисного окиснення ліпідів (Скакун Л.Н., 1985) [200] тим більше, що раніше М.С.Регада (1996) [169] в клініці на хворих спостерігав порушення функціонального стану печінки при одному з різновидів екзогенного алергічного альвеоліту “легені пташника”. Виявив наявність біохімічного синдрому цитолізу гепатоцитів.

Встановлено, що у хворих на хронічний екзогенний алергічний альвеоліт спостерігається збільшення печінки при пальпації живота, зростання активності аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, вмісту білірубіну, гаммаглобулінів та зниження рівня альбумінів у крові. Проте не було вивчено стан прооксидантно-антиоксидантної системи печінки при експериментальному АА.

Результати проведених досліджень показали, що у морських свинок в ранній період експерименту спостерігається зростання продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС, - зокрема вміст ДК і МДА підвищувався на 65,0% і 45,4%, а активність СОД і каталази на 81,2% і 84,5%, порівняно з контролем, що свідчить про активізацію процесів як прооксидантної так і антиоксидантної систем в печінці тварин.

Пізніше, на 40-у добу АА, встановлено подальше підвищення вмісту дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду на 73,8% і 52,1%, а показники активності СОД і каталази в печінці знаходились на рівні інтактних тварин.

Через 60 діб від початку введення антигену виявлено найвищий ступінь пероксидації ліпідів – зростає вміст ДК і МДА на 78,5% і 97,1% та зниження активності СОД і каталази відповідно на 9,5% і 23,8% порівняно з контролем, що показує

на порушений баланс між утворенням та утилізацією продуктів ПОЛ. Встановлено, що у самок як і у самців хворих на експериментальний АА зростають показники ПОЛ та знижуються активність ферментів АОС в печінці. Це свідчить про те, що в незалежності від статевих особливостей організму тварин, активізуються процеси перекисного окиснення ліпідів та пригнічується активність ферментів антиоксидантної системи в печінці однаково як у самок, так і самців.

Раніше від наших результатів, дослідженнями Т.В.Ветренко, М.Ф.Тимочко (1987) [29] встановлено зниження активності каталази в крові і печінковій тканині при іншій формі алергії (анафілактичному шоці) в експерименті.

Відомо, що активізація вільно радикальних реакцій в мембранах органел гепатоцитів, зокрема ендоплазматичної сітки і мітохондрій, неминуче веде до порушення функціонування ферментних комплексів, які забезпечують процеси мікросомального та енергозабезпечуючого окиснення (Скакун Л.Н., 1985; Барабой В.А., 1989) [16, 200].

Результатами проведених експериментальних досліджень встановлено, що у морських свинок при АА (до лікування) – підвищення продуктів ПОЛ та зниження активності АОС в печінковій тканині в порівнянні з величинами контролю.

Після проведеної антиоксидантної терапії впродовж 10 діб з використання АТФА, який вводився перорально у дозі 100 мг/кг маси морським свинкам вдалося знизити вміст ДК і МДА на 31,5% і 25,7% та підвищити активність СОД на 8,7% в печінковій тканині порівняно з групою тварин, яким не призначали даний препарат (до лікування). Водночас слід зазначити, що антиоксидант АТФА не вплинув на активність каталази в печінці при АА. Вміст її в печінці знаходився на рівні величин морських свинок, які не піддавалися дії цього препарату. Отже проведені експериментальні дослідження показали, що антиоксидант АТФА має коригуючу дію на вміст ДК, МДА і активність СОД в печінковій тканині при АА.

З літературних джерел відомо, що схильність організму до різних алергічних і запальних уражень легень та особливостей їх клінічного перебігу пов'язана зі станом імунної системи [157, 169, 234].

Важливу роль у вивченні патофізіологічних механізмів розвитку екзогенного алергічного альвеоліту відіграє імунна система.

Дослідженнями встановлено (Хоменко А.Г., Мюллер С.Т., Шиллинг В.Г., 1987) [233], (Пыцкий В.И., 1991, 1999) [156, 155], (Лисицын Ю.В., 1995) [107] (Регада М.С., 1996, 2001, 2007) [169, 168, 175] зростання вмісту В-лімфоцитів, імуноглобулінів А, М, Е, G та зниження рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів у крові хворих на гостру та хронічну форми екзогенного алергічного альвеоліту. Доведена також участь Т і В-систем імунітету у розвитку цього захворювання. Проте відсутні дослідження окремих показників імунної системи (Т і В-лімфоцитів, ЦІК) при експериментальному АА в залежності від періодів формування захворювання та статі.

Результати наших досліджень виявили, що вміст Т-лімфоцитів в крові тварин поступово знижувався, а рівень В-лімфоцитів підвищувався в залежності від періодів формування експериментального АА.

Так, у морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту в ранній період (30 доба) спостерігалось зниження вмісту Е-РОЛ на 13,2% та зростання рівня В-лімфоцитів у крові на 25,8% порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про пригнічення клітинного та стимуляцію гуморальної ланки імунітету при АА.

Пізніше на 40-у добу експерименту рівень Т-лімфоцитів був ще нижчим, (знижувався на 16,8%), а вміст В-лімфоцитів у крові набув вищих цифрових величин (зростав на 48,8%) порівняно з контролем.

Надалі у пізній період (60 доба) АА у морських свинок виявлено зниження вмісту Е-РОЛ на 28,9%, а рівень В-лімфоцитів підвищувався на 62,3%, що показує на порушення функціонального стану імунної системи при експериментальному алергічному альвеоліті.

Вивчення Т і В-лімфоцитів у крові тварин при експериментальному АА в залежності від статевих особливостей організму морських свинок показало зростання у самок і самців вмісту В-лімфоцитів на 42,5% і 47,1% та зниження рівня Т-лімфоцитів відповідно на 20,1% і 18,4% порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про активізацію гуморального та пригнічення клітинного імунітету при експериментальному АА.

З огляду на це можна стверджувати, що Т і В-система імунітету приймає активну участь в механізмах формування експериментального АА, а також очевидно може доводити важливе значення досліджуваних тестів для діагностики, прогнозу, перебігу та лікування цього захворювання.

Виходячи з отриманих даних та з метою усунення затяжного хронічного перебігу захворювання, розвитку різноманітних ускладнень та завершення алергічного процесу можна рекомендувати призначення для комплексного лікування імунотропну терапію, яка б була спрямована на ліквідацію дефіциту клітинної ланки імунітету при експериментальному АА.

Важливе значення для діагностики екзогенного АА, а також для виявлення наявності провідного імунотропного механізму пошкодження тканин при цьому захворюванні має дослідження циркулюючих імунних комплексів. Вони здебільшого в організмі виконують захисну функцію, проте за певних умов ЦІК можуть відігравати роль пошкоджуючих факторів [169].

Клінічними дослідженнями М.С.Регеди (1996) [169] встановлено, що у хворих на екзогенний АА, спостерігається зростання загальної кількості ЦІК у крові при гострій та хронічній формах захворювання.

Проте, не вивчався цей показник детальніше із дослідженням великих, середніх та малих розмірів ЦІК у крові при експериментальному АА та в залежності від різних періодів його розвитку.

Наші експериментальні дослідження показали, що різні періоди формування експериментального АА суттєво впливають на рівень ЦІК у крові.

На 30-у добу експерименту загальна кількість ЦІК у тварин становила $445,0 \pm 22,4$ о.щ., що значно перевищує аналогічний показник у контрольній групі – $293,1 \pm 6,8$ (на 51,8%). Цей тест особливо зріс насамперед за рахунок ЦІК середніх та малих розмірів (відповідно на 54,8% і 56,2%) і у меншій мірі були підвищені ЦІК великих розмірів (на 37,1%) в порівнянні з контрольними величинами.

Пізніше, на 40-у добу АА встановлено, що загальна кількість ЦІК і надалі зростала на 75,6%. Показники ЦІК великих, середніх та малих розмірів у крові були підвищеними відповідно на 44,2%, 84,9% і 82,6% до контрольних величин.

Пізній період формування (60-а доба) алергічного альвеоліту супроводжувався подальшим зростанням загальної кількості ЦК на 91,6%, ЦК великих, середніх та малих розмірів підвищувалась відповідно на 47,9%, 103,4% і 102,5% в порівнянні з показниками контрольної групи.

Таким чином, одержані дані показали, що різні періоди розвитку (30, 40, 60-і доби) АА суттєво впливають на загальну кількість і відповідно на ЦК великих, середніх та малих розмірів у крові – зростають ЦК поступово починаючи з раннього (30-а доба) і найвищих величин досягають у пізній період його формування, що свідчить про наявність одного з провідних механізмів пошкодження тканин – III типу алергічних реакцій.

Відомо, що їх дослідження у крові хворих має важливе значення для діагностики та визначення активності алергічного процесу, перебігу захворювання, прогнозу та стану одужання при екзогенному АА.

Отже, дана наукова робота є експериментальним дослідженням, виконаним на різних рівнях організації організму (клітинному, органному, системному та організмовому) показала участь неспецифічних (загальнофізіологічних) та специфічних (імунних) клітинних і гуморальних процесів у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту на різних етапах його розвитку.

Фактичний матеріал дозволив з'ясувати важливе значення функціонального стану та процесів прооксидантної і антиоксидантної систем в крові, легеневій та печінковій тканинах для патогенезу захворювання, визначити ступінь активності алергічного процесу та удосконалити діагностику за допомогою дослідження показників Т і В-лімфоцитів, ЦК великих, середніх та малих розмірів, СОД, каталази, ДК і МДА, провести корекцію показників ПОЛ і активності ферментів АОС антиоксидантом альфа-токоферола ацетатом в експерименті.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального наукового завдання, що знайшло своє відображення у встановленні особливостей ферментної антиоксидантної системи, активності процесів пероксидації ліпідів, імунологічної реактивності за умови формування експериментального алергічного альвеоліту в залежності від періодів його розвитку та статі тварин. Запропоновані нові підходи щодо корекції порушень, викликаних експериментальним алергічним альвеолітом за допомогою альфа-токоферола ацетату.

1. Ранній період (30-а доба) експериментального алергічного альвеоліту характеризувався активізацією процесів перекисного окиснення ліпідів та компенсаторним підвищенням активності ферментів антиоксидантної системи: в крові підвищувався вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду на 51,3% ($P < 0,05$) і 95,2% ($P < 0,05$) та активність каталази і супероксиддисмутази відповідно на 80,6% ($P < 0,05$) і 64,1% ($P < 0,05$), водночас аналогічні зміни цих показників відбувалися у легеневій та печінковій тканинах.

2. Експериментальний алергічний альвеоліт (40-а доба) супроводжувався незначним підвищенням активності каталази у крові та подальшим накопиченням продуктів пероксидації ліпідів; водночас у печінці зростанням вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду на 73,8% ($P < 0,05$) і 52,1% ($P < 0,05$) за відсутності достовірних змін показників антиоксидантного захисту.

3. За умови розвитку експериментального алергічного альвеоліту (40-а доба) спостерігалось зростання вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду на 107,9% ($P < 0,05$) і 122,3% ($P < 0,001$) в легеневій тканині та помірне зниження активності ферментів антиоксидантної системи ($P < 0,05$).

4. Пізній період (60-а доба) експериментального алергічного альвеоліту проявляється найвищим рівнем пероксидації ліпідів та найнижчими показниками ферментів антиоксидантного захисту з таким послідовним ступенем вираження цих змін: легені→кров→печінка ($P < 0,05$).

5. Експериментальний алергічний альвеоліт суттєво впливає на рівень пероксидації ліпідів та стан антиоксидантного захисту і залежить від ступеня ушкодження тканин і статевих особливостей організму та періодів його розвитку: найбі-

льше посилювались процеси перекисного окислення ліпідів у легенях, в меншій мірі у крові та ще менше у печінці, особливо на 60-у добу експерименту, водночас пригнічувалась активність ферментів антиоксидантної системи, причому ці зміни були більше виражені у самок, ніж у самців.

6. У патогенезі експериментального алергічного альвеоліту доведена участь специфічних клітинних і гуморальних імунних механізмів. Встановлено поступове зростання вмісту В-лімфоцитів і циркулюючих імунних комплексів та зниження рівня Т-лімфоцитів у крові самок і самців у залежності від періодів його розвитку: ранній період (30-а доба) характеризувався помірною стимуляцією показників гуморального та пригніченням клітинного імунітету і на 40-у добу АА – супроводжувався подальшим зростанням рівня циркулюючих імунних комплексів особливо середніх та малих розмірів на 84,8% ($P<0,05$) і 82,6% ($P<0,05$) та вмісту В-лімфоцитів на 48,8% ($P<0,05$) і зниженням показників Т-лімфоцитів у крові та 16,8% ($P<0,05$); пізній період проявлявся найвищим ступенем дисбалансу у функціонування імунної системи.

7. Застосування альфа-токоферолу ацетату на тлі експериментального алергічного альвеоліту призвело до зниження вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та зростання активності супероксиддисмутази і каталази в крові, легеневої та печінкової тканині, що свідчить про коригуючий вплив цього антиоксиданта на порушений функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи ($P<0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алиев Л.Л. Влияние корвитина на показатели антиоксидантной системы при развитии реперфузионного синдрома на фоне воздействия ионизирующего излучения / Л.Л. Алиев, В.З. Марченко, В.В. Щербак // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т.142, ч.3. – С. 198
2. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія / М.А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – 372 с.
3. Акоюн А.З. Распространенность аллергических заболеваний у детей / А.З. Акоюн // Укр. пульмонолог. журнал. – 2000. – №1. – С. 65-69.
4. Артишевський А.А. Гистология с техникой гистологических исследований / А.А. Артишевський, А.С. Леонтьук, Б.А. Слука. – Минск : Вышэйшая школа, 1999. – 236 с.
5. Алесенко А.В. Роль липидов и продуктов перекисного окисления в биосинтезе и функциональной активности ДНК / А.В. Алесенко // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ : сб. ст. – М. : Наука, 1981. – С. 3-16.
6. Амиров Н.Б. Показатели мембранной проницаемости, микроциркуляции, функции внешнего дыхания и содержания микроэлементов при медикаментозно-лазерной терапии пневмонии / Н.Б. Амиров // Тер. архив. – 2002. – Т.4, № 3. – С. 40-43.
7. Амануни В.Г. Роль перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты в патогенезе бронхиальной астмы / В.Г. Амануни, К.Г. Карагезян, М.Д. Сафарян // Тер. архив. – 1980. – Т. 52, № 3. – С. 96-100.
8. Амануни В.Г. Определение соотношений между оксидантной системой в характеристике течения бронхиальной астмы / В.Г. Амануни, М.Д. Сафарян // Тер. архив. – 1984. – Т. 56, № 8. – С. 81-85.
9. Анненкова С.В. Пострадиационные изменения функционирования систем перекисного окисления липидов и фосфолипазного гидролиза в

клеточных образованиях мезга / С.В. Анненкова, А.Й. Дворецкий, В.А. Барабай // Радиобиология. – 1990. – Т. 30, вып. 5. – С. 685-687.

10. Аношина М.Ю. Оценка свободнорадикального окисления липидов в эритроцитах и плазме крови / М.Ю. Антошина, И.И. Лановенко // Фізіол. журнал. – 1994. – Т. 40, № 5-6. – С. 51-56.

11. Асаулюк И.К. Особенности вторичной пневмонии / И.К. Асаулюк // Лікарська справа. – 2000. – № 5. – С. 88-94.

12. Архипова О.Г. Методы исследования в профпатологии / О.Г. Архипова. – М., 1988. – С.154 - 156.

13. Баранова А.А. Детская аллергология : руководство для врачей / А.А. Баранова, И.И. Балаболкин. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2006. – 687 с.

14. Базарнова М.А. Клінічна лабораторна діагностика / М.А. Базарнова, З.П. Гетте. – К. : Вища школа, 1994. – 385 с.

15. Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой. - К. : Чернобыльинтеринформ, 1997. –Ч.2. –С. 6-37.

16. Барабой В.А. Роль и место перекисного окисления в механизме стресса / В.А. Барабой // Стресс и иммунитет : тез. докл. Всесоюзн. конф. –Л. – 1989. – С. 221-222.

17. Барабой В.А. Динамика показателей перекисного окисления липидов в крови и радиочувствительных органах крыс при тотальном и локальном рентгеновском воздействии / В.А. Барабой, Н.Н. Дзятковская, Т.В. Клименко // Радиобиология. – 1990. –Т. 30, вып. 6. – С. 735.

18. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей / Дж. Бартлетт : пер. с англ. – М. : ЗАО "Издательство Бином"; СПб. : Невський диалект. – 2000. – 192 с.

19. Березнякова М.Є. Патогенетичне обґрунтування застосування антигіпоксантів – коректорів енергетичного обміну в комплексній терапії гострого інфаркту міокарда : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / М.Є. Березнякова. – Одеса, 2005. – 36 с.

20. Бережна І.Ю. Ураження печінки при гемічній гіпоксії у високо- та низькостійких до нестачі кисню тварин та його фармакокорекція: автореф. дис. на здо-

буття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / І.Ю. Бережна. – Тернопіль, 2005. – 20 с.

21. Бондаренко В.В. Зміни енергетичного метаболізму, вільно радикального окислення ліпідів в слиних залозах при утворенні надлишкової кількості оксиду азоту з екзогенних та ендогенних попередників / В.В. Бондаренко : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” – К., 2001. – 16 с.

22. 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.

23. Борисенко Л.В. Диагностика ЭАА у работников птицефабрики и выявление факторов риска : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологическая физиология” / Л.В. Борисенко.- Л., 1986.-17 с.

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

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

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

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

28. 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.

29. Ветренко Т.В., Тымочко М.Ф. Активность каталазы крови и ткани печени при анафилактическом шоке / Т.В. Ветренко, М.Ф. Тымочко //Проблемы патоло-

гии в эксперименте и клинике : сб. науч. тр. / под. ред. Т.В. Митиной. – Львов, 1987. – Т.9. – С. 20-21.

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

31. Выстрищак В.В. К вопросу о роли ПОЛ и состояние антиоксидантной системы в патогенезе острой пневмонии / В.В. Выстрищак, И.С. Гавриленко, М.А. Харитонов // Клин. лаб. диагностика. - 1997. - № 6. - С. 26-27.

32. Внутренние болезни : учебник : в 2-х т. / Е.М. Тареев, А.В.Сумароков, Н.А. Мухин и др.; под. ред. А.В.Сумарокова. - М. : Медицина, 1993. – Т.1. - 640 с.

33. 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.

34. 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.

35. Гарбузова В.Ю. Експериментальні дані про роль перекисного окиснення ліпідів у розвитку кальцинозу кровоносних судин, зумовленого гіпервітамінозом Д : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.13 „Фізіологія людини і тварини” / В.Ю. Гарбузова. – К., 2004. – 20 с.

36. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Цит. Е.А. Захария, Ю.И.Децик, И.В.Темник, О.Г.Яворский //Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. - К. : Здоровье, 1989. - С. 170-171.

37. 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.

38. Громашевская Л.Л. Различие ферментативной активности сыворотки крови у здоровых людей в зависимости от возраста и пола / Л.Л. Громашевская, М.Г. Касаткина // Лаб. дело. - 1990. - №5. - С. 4-9.

39. Гогин Е.Е. Аллергические заболевания легких / Е.Е. Гогин, Е.С. Тихомиров, В.Г. Алексеев // Клинич. медицина.- 1982.-№11 .-С. 21-26.
40. Гончаров Ю.Н. Случай аллергического альвеолита с гиперэозинофильной лейкомоидной реакцией после введения фоликулина / Ю.Н. Гончаров, В.Е. Николаев // Клинич. медицина. - 1988. - №5. - С. 124.
41. Гончарук Е.Г. Вільнорадикальне окислення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля / Е.Г. Гончарук, М.М. Коршун // Гофман Е.Л., Мітіна Т.В., Крамаревський В.А. журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, №1. – С. 131-150.
42. Гриневич Ю.Я. Перекисне окиснення ліпідів і активність антиоксидантних ферментів у щурів після тиреоїдектомії / Ю.Я. Гриневич, Г.Д. Бендюг, Ю.М. Білокін // Фізіол. журнал. – 2004. – Т. 50, №6. – С. 83-87.
43. Гонський Я.І. Біохімія людини : підручник. / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. - 736 с.
44. Гофман Е.Л. Процеси перекисного окиснення ліпідів в осіб напруженої праці і коригуючий вплив альфа-токоферолу ацетату / Е.Л. Гофман // Проблеми патології в експерименті та клініці : наук. роботи / ред. Т.В. Мітіна. -Львів.- 1997.- Т. 18. - С. 11-18.
45. Гофман Е.Л. Активность супероксиддисмутазы сыворотки крови машинистов и их помощников в зависимости от стажа работы //Проблемы патологии в эксперименте и клинике : тр. Львов. мед. ин-та / ред Т.В. Митина – Львов, 1991. - Т. 13. - С. 30-31.
46. Гофман Е.Л. Процеси перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиперекисного захисту при хронічному холециститі у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та антиоксидантотерапія / Е.Л. Гофман, Т.В. Мітіна, В.А. Крамаревський // Проблеми патології в експерименті та клініці : зб. наук. праць / ред. Т.В. Мітіна. -Львів. - 1996. -Т. 17. - С. 25-29.
47. Гофман Е.Л. Процеси перекисного окиснення ліпідів в осіб напруженої праці і коригуючий вплив альфа токоферолу ацетату (вітаміну Е ацетату) / Е.Л. Гофман // Проблеми патології в експерименті та клініці. – Львів, 1997. – Т.18. – С. 11-18.

48. Головка Л.Л. Стан захисних систем організму за умови комбінованої дії солей свинцю, кадмію та нітритів і корекція їх порушень за допомогою метало-комплексу та ентеросорбенту «Фібросил» : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04. „Патологічна фізіологія” / Л.Л. Головка. – Тернопіль, 2003. – 20 с.

49. Горохова Н.Ю. Інгібітори протеїназ, антиоксиданти та сурфактант у корекції пошкоджень легень при турнікетному шоці : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04. „Патологічна фізіологія” / Н.Ю. Горохова. – Тернопіль, 2005. – 20 с.

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

51. Дослідження антиоксидантних властивостей метаболічних засобів / Че-кман 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.

52. 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.

53. 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.

54. Джафаров А.И. Перекисное окисление липидов в наружных и внутренних мембранах митохондрий при аноксии / А.И. Джафаров, Н.М. Магомедов, Э.М. Кулиева // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 1985. - Т. 100, №10.- С. 433-435.

55. Дзизенко Т.С. Патофізіологічні механізми зрушень у тканинах печінки і їх регуляція до та після операції декомпресії обтураційного холестазу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / Т.С. Дзизенко. – Одеса, 2003. – 19 с.

56. Дудник Л.Б. Роль перекисного окисления в повреждении липидов мембран при ишемии печени / Л.Б. Дудник, М.В. Биленко, А.В. Алесенко // Вопр. мед. химии.- 1981. – Т.27, вып. 3.- С. 380-382.

57. Дубинина Е.Е. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека / Е.Е. Дубинина, Л.А. Сальникова, К.Ф. Ефимова // Лаб. дело. – 1983. - №10. – С. 30-33.

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

59. 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.

60. Дорофеева О.Є. Біохімічні показники крові спортсменів високого класу, як критерії адаптації до значних фізичних навантажень / О.Є. Дорофеева // Фізіол. журнал. - 2004. – Т.50, №3. – С. 65-70.

61. 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. Заведея // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т.142,ч.3. – С. 35-39.

62. Эглите В.Э., Устиненко А.Н., Ремез И.М. Особенности иммунного ответа организма у птицеводов при развитии аллергического заболевания / В.Э. Эглите, А.Н. Устиненко, И.М. Ремез // Гигиена труда и проф. заб. – 1986. - №4. – С. 30-33.

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

64. 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.

65. Ерохин В.В., Уварова О.А., Гедьмин Л.Е. 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.

66. Заведея Т.Л. Вплив іонолу та альфа-токоферолу при спільному засто- суванні на процеси пероксидації ліпідів та вміст циклічних нуклеотидів у серці, пе- чінці та крові при синдромі тривалого розчавлювання в експерименті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.біол. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Т.Л. Заведея. – К., 1999. – 16 с.
67. Заморський І.І. Вплив гіпоксії на прооксидантно-антиоксидантну рівно- вагу 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.
68. Заморський І.І. Зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в передньому мозку щурів при дії поліхроматичного некогерентного поляризованого світла на точку акупунктури / І.І. Заморський, С.О. Гуляр // Фізіол. журнал. - 2004 – Т.50, №3. – С. 59-63.
69. Загальна алергологія. Вид. друге, доп. та перероб. / за ред. Регеди М.С. – Львів : Сполом, 2007. – 117 с.
70. Измеров Н.Ф. Актуальные проблемы профпатологии / Н.Ф. Измеров, В.Б. Панкова, Т.Б. Попова // Гигиена труда и проф.заболеваний. – 1991. - №7. – С. 1-3.
71. Ильина И.Н. Иммунопатогенез экзогенного аллергического альвеолита //Медицинский реферативный журнал / И.Н. Ильина. – 1986. – С. 30-38.
72. Ильина Я.Я. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагностики и лечения / Я.Я. Ильина, И.С. Гущин, Р.М. Хаитов // Новости медицины и фарма- ции. – К., 2005 - №4. – С. 18-20.
73. Інкелевич М.Ю. Етіопатогенетичне обґрунтування способу імуномоду- люючої терапії хронічного пародонтиту в осіб, хворих на цукровий діабет першого типу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 14.03.04 „Па- тологічна фізіологія” / М.Ю. Інкелевич. – Луганськ, 2006. – 16 с.
74. Каганов С.Ю. Экзогенный аллергический альвеолит у детей / С.Ю. Ка- ганов, В.Н. Несторенко, М.В. Костюченко // Вопр. охраны материнства и детства. – 1985. – Т.30, №12. – С. 35-41.

75. Казмірчук В.Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця : Нова книга, 2006. – 526 с.
76. Калинюк І.Г. Морфологічні зміни в лімфоїдних структурах шлунка в динаміці постнатального онтогенезу в нормі та при антигенній стимуляції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 „Нормальна анатомія” / І.Г. Калинюк. – Тернопіль, 2006. – 19 с.
77. 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.
78. Капитаненко А.М. Клинический анализ лабораторных исследований / А.М. Капитаненко, И.И. Дочкин. - М. : Медицина, 1985. - 237 с.
79. 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.
80. Коган А.Х. О роли легких в регуляции генерации активных форм кислорода лейкоцитами в норме и патологии / А.Х. Коган, Н.И. Лосев, Ю.В. Бирюков // Пат. физиология - 1991. - №1. - С. 46-50.
81. Кокосов А.Н. Экзогенный аллергический альвеолит у работников птицефабрики / А.Н. Кокосов, Л.В. Борисенко // Клин. медицина. - 1987. - Т.65, № 12. - С. 117-122.
82. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1976. – С. 21-23.
83. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. - 2-е изд., перераб. и доп. – Минск : Беларусь, 1982. – С. 37-43.
84. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э.Н. Коробейникова // Лаб. дело. - 1989. - № 7. - С. 8-10.
85. Косенко Ю.В. Патогенетичні механізми взаємодії ліпополісахаридів бактерій з моноцитами і лімфоцитами крові людини *in vitro* : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / Ю.В. Косенко. – Луганськ, 2006. – 16 с.

86. 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.
87. Король Г.М. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної активності крові при гострому порушенні мозкового кровообігу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.16 „Патологічна фізіологія”, 14.00.13 „Нервові хвороби” / Г.М. Король. – Львів, 1994. – 16 с.
88. Костенко А.Г. Стан окислювального метаболізму при дії на організм іонізуючої радіації, надлишкового надходження фториду натрію та його корекція антиоксидантами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / А.Г. Костенко. – Х., 2006. – 34 с.
89. Кордоба М.Є. Корекція антиоксидантами метаболічних процесів яєчок при алергії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 „Патологічна фізіологія” / М.Є. Кордоба. – Львів, 1998. – 18 с.
90. 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.
91. Кривобок О.Г. Патологічна інтерпретація імунного статусу хворих на стриктури уретри : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / О.Г. Кривобок. – Донецьк, 2004. – 20 с.
92. Кресюн В.И. Клинические аспекты иммунофармакологии / В.И. Кресюн, Ю.И. Бажора, С.С. Рыбалова. - 2-е изд. перероб. и доп. – Одеса, 1993. – 208с.
93. Крыжановский Г.Н. Учение о болезни - патофизиология в современной медицине / Г.Н. Крыжановский // Врач. - 1992. - №6. - С. 24-27.
94. Куряга О.В. Вікові зміни активності перекисного окиснення ліпідів і фосфоліпідного складу мембран еритроцитів / О.В. Куряга, В.П. Гейченко, К.Г. Карапетян // Фізіол. журнал. - 2002. -Т.48, №2.- С. 148.

95. Кубант Р.М. Порушення вільнорадикального та енергозабезпечувального процесів у патогенезі токсичного гепатиту при інтоксикації хлоридом кадмію і солянокислим гідразинном та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / Р.М. Кубант. – Тернопіль, 2002. – 19 с.

96. Кузнєцова О.В. Роль ендотоксину грамнегативної мікрофлори в цитокіновій регуляції активності клітинних факторів неспецифічного імунного захисту, фібринолізу і протеолізу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / О.В. Кузнєцова. – Тернопіль, 2002. – 19 с.

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

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

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

100. Климовицький Ф.В. Роль порушень імунітету та неспецифічної резистентності у патогенезі асептичного некрозу голівки стегнової кістки у дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / Ф.В. Климовицький. – Донецьк, 2005. – 20 с.

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

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

103. 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

имунологии и иммунологической диагностики / под ред. Б.В. Каральника. - Алма-Ата, 1988. - С. 94-99.

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

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

106. 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, 1989г. - Ташкент, 1989. - С. 120-122.

107. Лисицын Ю.В. Вопросы иммунопатогенеза и иммунокоррекции аспергиллезной инфекции и аллергии легких : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологическая физиология» / Ю.В. Лисицын. - Алма-Ата, 1995. - 46 с.

108. 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.

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

110. Лисицын Ю.В. Вопросы патогенеза и совершенствования серологической диагностики экзогенного аллергического альвеолита : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологическая физиология» / Ю.В. Лисицын. - Алма-Ата, 1990 - 20 с.

111. 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.

112. 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.

113. Лозицкий И.В. Перекисное окисление липидов ткани коры головного мозга и миокарда при аллергии немедленного типа и коррекции антиоксидантом альфа-токоферола ацетатом (витамина Е ацетатом) : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / И.В. Лозицкий. - Львов, 1986. - 19 с.

114. Ляпін В.П. Роль інтенсивних та регулярних фізичних навантажень у виникненні порушень імунного та метаболічного гомеостазу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / В.П. Ляпін. - Луганськ, 2006. - 28 с.

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

116. 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.

117. Матолінець О.М. Вікові особливості антиоксидантної та імунної систем у тварин з кадмієвою інтоксикацією і корекція їх за допомогою антиоксидантів і ентеросорбентів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / О.М. Малотінець. – Тернопіль, 2000. - 19 с.

118. 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.

119. Маянский Д.Н. О патогенезе хронического воспаления / Д.Н. Маянский // Тер. архив. - 1992. - Т. 64, №12. - С. 3-7.

120. Маколкин В.И. Внутренние болезни / В.И. Маколкин, С.И. Овчаренко. - М. : Медицина, 1994. - 464 с.

121. Машковский М.Д. Лекарственные средства : в 2-х т. - изд. 13-е, новое. – Харьков : Торсинг, 1997. – Т. 2. - 592 с.

122. Микроскопическая техника / под. ред. Д.С.Саркисова, Ю.Л. Перова. - М. : Медицина, 1996. - 544 с.
123. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. - М. : Наука, 1981. – 280 с.
124. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. - М. : Медицина, 1984. – 270 с.
125. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М. : Медицина, 1988. - 256 с.
126. Мих Г.А. Гипоксия. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / Г.А. Мих // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : науч. тр. / ред. – Львов, 1993. – Т.14. – С. 182-213.
127. Молотков В.М., Чернушенко Е.Ф. Бронхиальная астма / В.М. Молотков, Е.Ф. Чернушенко. – К. : Здоров'я, 1984. – 222 с.
128. 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.
129. Мітін Ю.В. Ліпідний комплекс піднебінних мигдаликів у нормі та патології / Ю.В. Мітін, Ю.В. Шевчук, Т.Є. Брюзгіна // Фізіол. журнал. - 2003. – Т.49, № 2. – С. 111-113.
130. Міщенко І.В. Еферентна роль різних органів і тканин в регуляції гуморальних захисно-приспосувальних систем (антиоксидантної, гемостазу та фібринолізу) в нормі та патології : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / І. В. Міщенко. – Харків, 2006. – 36 с.
131. Невідкладні стани : навчальний посібник / за ред. М.С. Регеди, В.Й.Кресюна. – Львів : БАК, 2004. – 832 с.
132. 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.
133. Нестеренко В.Н. экзогенный аллергический альвеолит / В.Н. Нестеренко // Вопр.охраны материнства и детства. – 1982. – 127. - №4. – С. 19-25.

134. 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.

135. Некрасов С.Ю. Морфофункціональна адаптація серця до стомлення і розвитку некрозу міокарда до та після гіпоксичного тренування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / С.Ю. Некрасов. – Харків, 2006. - 17 с.

136. Никитюк Г.П. Нейтрофільно-ендотеліальні механізми при хронічній гіперімунокомплексній патології та деякі підходи до їх корекції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / Г.П. Никитюк. – Тернопіль, 2004. - 17 с.

137. Новикова Л.Н. Разработка дифференцированных схем лечения и диспансерного наблюдения больных фиброзирующими альвеолитами на основе анализа клинико-функциональных данных : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологическая физиология» / Л.Н. Новикова. – Л., 1987. – 18 с.

138. Нугманова Ж.С. Субпопуляции лимфоцитов при экспериментальной аллергии и ее специфической иммунотерапии / Ж.С. Нугманова, Д.С. Нугманова // Основные проблемы аллергологии : труды НИИ эпидемиол. и микробиол. и инфекц. болезней. - Алма-Ата, 1987. - Т.33.- С. 75-78.

139. Нугманова Ж.С. Иммунокомпетентные клетки в органах локального и системного иммунитета при патологических процессах респираторного тракта / Ж.С. Нугманова, Ю.В. Лисицын, Н.А. Андреева // Первый Всесоюзный иммунологический съезд : тез. док., 15-17 ноября 1989г. – Сочи, 1989. – С. 237.

140. 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.

141. Орлова Г.П. Клеточный состав и субпопуляции Т-лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных фиброзирующим альвеолитом и грану-

лематозом легких / Г.П. Орлова, А.В. Журавлев // Клинич. медицина.- 1990.-№1 .- с. 69-73.

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

143. 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.

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

145. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Окорочков. Т.3. : Диагностика болезней органов дыхания. – М. : Мед. лит., 2001. - 464 с.

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

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

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

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

150. Патофизиология / под ред. В.Ю. Шанина. – СПб. : Элби-СПб, 2005. – 639 с.

151. Петрович Ю.А. Свободно-радикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса / Ю.А. Петрович, Д.В. Гуткин // Пат.физиология. - 1986. - №5. - С. 85-92.

152. Переслегина И.А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей / И.А. Переслегина // Лаб. дело. - 1989. - №11. - С. 20.

153. Передерій В.Г. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб / В.Г. Передерій, С.М. Ткач : в 2-х т. Т. 1 : Кардіологія, ревматологія, пульмонологія. - К., 1998. - 496 с.

154. Передерий В.Г. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов / В.Г. Передерий, Ю.В. Хмелевский. - К. : Здоров'я, 1993. - 190 с.
155. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий. – М.: Триада – Х., 1999. – 470 с.
156. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий, Н.В. Адрианова, А.В. Артомасова. – М. : Медицина, 1991. – 367 с.
157. Поляниц І.В. Патологічні механізми пневмонії на різних етапах її розвитку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / І.В. Поляниц. – Одеса, 2005. – 18 с.
158. Попович Ю.Ю. Перекисне окиснення ліпідів, активність антиоксидантної системи і нуклеопротеїдного обміну у хворих на хронічний обструктивний бронхіт та гостру пневмонію вірусної та бактеріальної етіології : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.27 „Пульмонологія” / Ю.Ю. Попович. - К., 1997. - 16 с.
159. Посібник з внутрішніх та інфекційних хвороб / за ред. О.О.Абрагамовича. – Львів : Медична газета України, 1999. - 506 с.
160. Подплетная О.А. Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів за умов больового подразнення / О.А. Подплетная, В.Ю. Слесарчук // Фізіол. журнал. - 2002. - Т.48, № 2. - С. 31.
161. Прокопович Л.Н. Патогенетична характеристика імунотропних ефектів бальнеотерапевтичного Трускавецького комплексу в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / Л.Н. Прокопович. – Київ, 2006. - 22 с.
162. Платков Е.М. Дифференциальная диагностика и дифференциальная терапия разных форм бронхиальной астмы / Е.М. Платков. - Минск. : Беларусь, 1989. – 173 с.
163. Профилактика некоторых заболеваний внутренних органов / под ред. К.С. Тернового. - К. : Вища школа, 1983. - 360 с.
164. Путов Н.В. Руководство по пульмонологии / Н.В. Путов, Г.Б. Федосеев. – Ленинград : Медицина, 1984. - С. 300-334.

165. Путов Н.В. Справочник по пульмонологии / Н.В. Путов, Г.Б. Федосеев, А.Г. Хоменко. – Ленинград : Медицина, 1987. - С. 200-212.
166. Пухлик Б.М. Алергічні захворювання : навчальний посібник / Б.М. Пухлик. – Вінниця : Нова книга, 2004. – 240 с.
167. Райкис Б.Н. Настоящее и будущее лечебных аллергенов / Б.Н. Райкис, А.Х. Казиев. - М.: - Триада – Х., 2001. - 246 с.
168. Регеда М.С. Екзогенний алергічний альвеоліт : монографія / М.С. Регеда, Р.Ю. Грицко. - вид.2-е, доп.та перероб. – Львів : Сполом, 2007. – 200 с.
169. Регеда М.С. Механізми пошкодження та захисту при екзогенному алергічному альвеоліті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / М.С. Регеда. – Одеса, 1996. – 41 с.
170. Регеда М.С. Екзогенний алергічний альвеоліт / М.С. Регеда, Ф.Й. Щепанський // Лікування та діагностика. – К., 2005. - № 2-3. – С. 47-51.
171. 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.
172. Регеда М.С. Пневмонія : монографія / М.С. Регеда. - вид.3-є, доп. та перероб. – Львів : Сполом, 2005. – 138 с.
173. Регеда М.С. Невідкладна допомога в алергології, нефрології та гастроентерології / М.С. Регеда. – Львів : Сполом, 2002. – 104 с.
174. Регеда М.С. Клінічна алергологія / М.С. Регеда, В.Й. Кресюн, Я.М. Федорів. - вид.4-е, доп. та перероб. – Львів : Сполом, 2004. – 210 с.
175. Регеда М.С. Екзогенний алергічний альвеоліт : монографія / М.С. Регеда. – Львів : Сполом, 2001. – 166 с.
176. Регеда М.С. Пульмонологія : навч. посібник / М.С. Регеда, І.Г. Гайдучок. – 2-е видання, доп. та перероб. - Львів, 2000. - 436 с.
177. 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.
178. Регеда М.С. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи у крові морських свинок за фізіологічних умов / М.С. Регеда, Ф.Й. Щепан-

ський, І.Г. Гайдучок // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. - 2004. - №1. – С. 14-15.

179. Рєгєда 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. Рєгєда, Ф.Й. Щєпанський, І.Г. Гайдучок, О.А. Ковалишин, М.М. Рєгєда // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. - 2006. - №2. – С. 59-62.

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

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

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

183. Рєгєда 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. Рєгєда, Ф.Й. Щєпанський // Вибрані питання пульмонології : зб. наук. праць. - Львів, 2005. – вип.2. – С. 33-36.

184. Рєнтгєнология / под общей ред. засл. Милько В.И. - К. : Вища школа, 1983. - 239 с.

185. Рис Дж. Диагностические тесты в пульмонологии / Дж. Рис. - Медицина, 1994. - 230 с.

186. Руководство по пульмонологии / под ред. Н.В.Путова, Г.Б.Федосеева. - 2-е изд., перераб. и доп. - Л. : Медицина, 1984. - 456 с.
187. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой, В.Т. Морозовой. - К. : Вища шк., 1988. - 318 с.
188. Рейдерман М.И. Случай острого экзогенного аллергического альвеолита / М.И. Рейдерман, А.М. Ткаченко // Врачебное дело. - 1985. - №9. – С. 97-99.
189. Садова О.М. Особливості імунокоригуючого впливу ехінацеї пурпуро-вої при гострій імунотоксичній патології : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / О.М. Садова. – Львів, 1995. – 20 с.
190. Салманова О.М. Вплив структурних компонентів бактерій та глутаргіну на функціональну активність природних кілерів *in vitro* : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / О.М. Салманова. – Луганськ, 2006. - 16 с.
191. Сафронова Н.С. Коррекция антиоксидантного потенциала организма пищевыми добавками чаванпраш и стрессом / Н.С. Софронова, Ю.А. Буков, П.Ф. Семенец // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т.142, ч.3. – С. 247.
192. Сидоренко Е.Н. Клиническая алергологія / Е.Н. Сидоренко. – К. : Здоров'я. – 1991. – С. 10-100.
193. Серкова В.К. Факультетська терапія / В.К. Серкова, М.А. Станіславчук, Ю.І. Монастирський. – Вінниця : Нова книга, 2005. – 624 с.
194. Сопова І.Ю. Роль фотоперіоду в регуляції процесів пероксидації в базальних ядрах мозку щурів за гострої гіпоксії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / І.Ю. Сопова. – Київ, 2006. - 20 с.
195. Сопель О.М. Роль порушень вільнорадикальних процесів та ендогенної інтоксикації в патогенезі ураження нирок отрутою блідої поганки та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / О.М. Сопель. – Тернопіль, 2004. - 20 с.

196. Смірнов С.М. Роль гормональних, нервових та гуморальних факторів в порушеннях проліферації епітеліальних тканин нестатевозрілих щурів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / С.М. Смірнов. – Луганськ, 2006. - 28 с.

197. Сусла О.Б. Патогенетичні особливості функціонально-структурних порушень в серці та змін імунологічної реактивності у дорослих і старих тварин з адреналіновою міокардіодистрофією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / О.Б. Сусла. – Тернопіль, 2004. - 19 с.

198. 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.

199. Степаненко К.І. Патологічні механізми розвитку епілептичного синдрому в умовах модуляції функціональної активності палеоцеребелярної кори : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / К.І. Степаненко. – Одеса, 2005. - 19 с.

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

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

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

203. Скороход Н.І. Антиоксидантна активність сироватки крові у хворих з неспецифічними захворюваннями легень / Н.І. Скороход, В.Н. Василик, О.І. Кулітка // Проблеми патології в експерименті та клініці : наук. роботи / ред. Т.В. Мітіна. – Львів : Світ, 1997. - Т. 18. - С. 89-90.
204. Скороход Н.І. Процеси перекисного окислення ліпідів та ендogenous антиоксиданти сироватки крові у хворих на бронхіальну астму / Н.І. Скороход // Проблеми патології в експерименті та клініці : наук. роботи / ред. Т.В. Мітіна.-Львів, 1996.-Т. 17. - С. 113-117.
205. Скороход Н.И. ФАЛ как показатель неспецифической реактивности организма студентов / Н.И. Скороход, О.А. Матвиенко, Р.С. Ивасивка // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : тр. Львов. гос. мед. ин-та / ред. Т.В. Митина. – Львов, 1988. -Т. 10. - С. 81-82.
206. Смирнова Н.А. Показатели реактивности при туберкулезе и неспецифических заболеваниях легких / Н.А. Смирнова // Проблеми патології в експерименті та клініці : сб. науч. трудов / отв. ред. Т.В. Митина. – Львов, 1980. - Т. 4. - С. 113-114.
207. Стальная И.Д. Определение диеновых конъюгат ацетилгидроперекисей / И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н.Ореховича. – М, 1977. - С. 63-64
208. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю.М. Мостового. – 5-е вид. доп. та пероб. – Вінниця, 2003. – 400 с.
209. Тебенчук Г.М. Система перекисного окисление липидов – антиоксидантная защита при хронической билиарной патологии у детей и способы ее коррекции / Г.М. Тебенчук, Л.Н. Головатюк // Системно-антисистемная регуляция функций в норме и патологии : тез. докл. всесоюз. науч. конф. – К., 1987. – С. 191-193
210. Темирбулатов Р.А., Селезнева Е.М. Метод повышения интенсивности свободно-радикального окисления липидосодержащих компонентов и его диагностическое значение / Р.А. Темирбулатов, Е.М. Селезнева // Лаб. дело. – 1998. - № 4. - С. 209-211.

211. Тимочко М.Ф. До питання про роль порушень перекисного окиснення ліпідів у формуванні радіаційного ефекту / М.Ф. Тимочко, В.Б. Мартинюк, С.М. Ковальчук // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : науч. тр. / ред. Т.В. Митина. - Львов, 1995. - Т. 16. - С. 3-12.

212. Тимочко М.Ф., Терлецкая О.И., Стецкович У.С. Коэффициент СОД/МДА как показатель выраженности степени компенсации / М.Ф. Тимочко, О.И. Терлецкая, У.С. Стецкович // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : тр. Львов. гос. мед. ин-та / ред. Т.В. Митина. - Львов. 1991. - Т. 13. - С. 54-55.

213. Тимофійчук І.Р. Вікові особливості ішемічно-реперфузійної реорганізації катехоламінергічних систем лімбіко-гіпоталамічних структур мозку та стрес-реактивності в самців-щурів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / І.Р. Тимофійчук. – Тернопіль, 2006. - 20 с.

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

215. Тотолян А.А. Медицинские стандарты иммунологического обследования / А.А. Тотолян, Л.А. Алешина // Мед. иммунология. – 2002. – Т.4, №2. – С. 379.

216. Федорів Я.Р. Патологія органів дихання / Я.Р. Федорів. – Львів : Наутилус, 2001. – 300 с.

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

218. Фомочкина И.И. Механизмы развития и патогенетическая коррекция стресс-синдрома / И.И. Фомочкина, В.З. Марченко, А.В. Кубышкин // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т.142, ч.3. – С. 159-163.

219. Фомочкіна І.І. Метаболічні механізми розвитку іммобілізаційного стресу та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / І.І. Фомочкіна. – Донецьк, 2007. - 16 с.

220. 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.

221. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни / Т.Р. Харрисон. – М. : Медицина. – 1995. – Кн.1 – С. 500-537.
222. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни / Т.Р. Харрисон. - М. : Медицина. - 1995. - К. № 6. - 408 с.
223. Хворостінка В.М. Факультетська терапія / В.М. Хворостінка, Т.А. Моїсенко, Л.В. Журавльова. - 2-е вид. – Х. : Факт, 2003. - 888 с.
224. Хмелевский Ю.В. Витамины как адаптогены при гипоксических состояниях / Ю.В. Хмелевский // Теоретические и клинические аспекты патофизиологии дыхания : тез. докл. - Куйбышев, 1983. - С. 266-268.
225. Хиккель Х.Г. Значение компьютерной томографии при диагностике экзогенного аллергического альвеолита / Х.Г. Хиккель // Проб. туберкулеза - 1988. - № 2. - С. 21 -23.
226. Хоменко А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А.Г. Хоменко, М.М. Авербах, И.Н. Ильина // Сов. медицина. - 1982. - №12. - С. 51-54.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. Хоменко А.Г. Клинические проявления экзогенного аллергического альвеолита - болезни табаководов / А.Г. Хоменко, Л.И. Жалолов, Л.В. Дмитриева // Клинич. медицина. - 1989. - № 12. - С. 61-65.
231. 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.
232. Хоменко А.Г. Моделирование экзогенного аллергического альвеолита деревообработчиков / А.Г. Хоменко, З.В. Дума, В.В. Ерохин // Врачеб. дело. - 1992. - №2. - С. 66-68.

233. Хоменко А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А.Г. Хоменко, Ст. Мюллер, В. Шиллинг. — М. : Медицина, 1987. — 280 с.
234. Чернушенко Е.Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова. — К. : Здоров'я, 1981. - 208 с.
235. Чернобровцев П.А. Взаимосвязь метаболизма оксида азота с состоянием перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальном гломерулонефрите / П.А. Чернобровцев // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — Симферополь, 2006. — Т.142, ч.3. — С. 257.
236. 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.
237. Щепанський Ф.Й. Вплив антиоксиданта альфа-токоферол ацетату на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок при модельному процесі алергічного альвеоліту / Ф.Й. Щепанський, В.И. Кресюн, В.В. Годован, М.С. Регеда // Досягнення біології та медицини. - 2005. - №2. - С. 56-58.
238. 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. Резеда // Одеський мед. журнал. - 2005. - №2. - С. 45-47.
239. 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.
240. 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.

241. Ющик Л.В. Ферментативная активность сыворотки крови морских свинок при коррекции модельного процесса БА антиоксидантами альфа-токоферола ацетатом / Л.В. Ющик // Проблемы патологии в эксперим. и клинике. – Львов, 1987. – Т.9. – С. 46.

242. Яковлева О.А. Ожирение при болезнях органов дыхания и ПОЛ / О.А. Яковлева // Врачеб. дело. – 1990. - №1. – С. 39-40.

243. Adams D. Molecular transductional mechanisms by which TNF-gamma and other signals regulate macrophage development / D. Adams, T. Hamilton // Immunol. Rev. - 1987. - Vol. 97. - P. 5-27.

244. Adams D.O. The biology of the granulomas / edit. H.L. Jochim. - New York, 1983. - P. 1-9.

245. 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.

246. 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.

247. Bauer X. Die exogen-allergische Alveolitis als schwer erkennbare Krankheit / X. Bauer, C. Vogelmeier // Med. klin. - 1988. - Vol.83, №21. - S. 710-715.

248. Bauer H. Die allergische Alveolitis // Fortschr. Mediz. - 1984. - Bd 100. - S. 105-108.

249. Belin L. Sawmill alveolitis in Sweden Int. Arch. Allergy appl. / L. Belin // Immunol. - 1987. - Vol.82, № 3/4. - P. 440-443.

250. 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.

251. Bergman K. Exogenallergische Alveolitis / K. Bergman, H. Kramer, B. Weisner // Z. Erkr. Atm. - 1981. — Bd.157. - P. 534.

252. Bhatia M. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome / M. Bhatia, S. Moochhala // J. Pathol. – 2004. – Vol. 202. – P. 145-156.
253. 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.
254. Bonniaud P. Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF- β 3-mediated pulmonary fibrosis / P. Bonniaud, M. Kolb, T. Gait // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173. – P. 2099-2108.
255. Burrel R. Exogenous Alveolitis / R. Burrel, R. Rylander // Europ. J. resp. Dis. - 1981. - Vol.62. - P. 332-343.
256. 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.
257. Cegla U. Fibrosierende Alveolitis und Zungenfibrose / U. Cegla // Klinik und Röntgen. Atemwegs-Lungenkr. - 1988.-Pod. 14, № 4. - S. 168-172.
258. Chilosì M. Aberrant Wnt/ β -catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis / M. Chilosì, V. Poletti, A. Zamo // Am J. Pathol. – 2003. - Vol. 162. – P. 1495-1502.
259. Chryssanthopoulos F. Fibrosierende Alveolitis // J. Asthma. - 1983. - Vol. 20. - P. 28-296.
260. Cormier Y. Sequential bronchoalveolar lavage in experimental extrinsic allergic alveolitis. The influence of cigarette smoking / Y. Cormier, L. Gagnon // Amer. Rev. res. Dis. - 1988. - Vol.137, № 5. - P. 1104-1109.
261. Costabel V. Allergic alveolitis / V. Costabel // Therapiewoche. - 1981. - Bd. 31. - № 5. - P. 688-693
262. Cox A. Extrinsic allergic alveolitis caused by spores of the oyster mushroom Pleurotus / A. Cox, H. Rolgering // Europ. resp. J. – 1988. - Vol. 1, № 5. - P. 466-468.
263. Crystal R.G. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis / R.G. Crystal, P.B. Bitterman, B. Mossman, M. Schwarz // Ar Respir Cell Mol Biol. – 2002. – Vol. 166. – P. 236-246.

264. Davies R. Allergic alveolitis / R. Davies // Schweiz. med. Wschr. - 1980. - Bd. 110. - S. 1839.
265. Dlaye N. Alveolites allergiques extrinseques une nouvelle circonstance etiologique / N. Dlaye, P. Adam // Concours med. - 1980. - Vol.102, № 47. - S. 7315-7318.
266. Eckert H. Morfologische Untersuchungen bei fibrosierenden. Der Gehalt an Alveolar macrophages and Lymphocytes in Lung parenchyma. In correlation with disease duration / H. Eckert, J. Dvonakovskaja // I. Erkr. Atm. - 1988. - Vol.170, №2. - S. 167-171.
267. Eogelmark Birgitta. Experimental allergic alveolitis after inhalation of mouldy hay / Eogelmark Birgitta, Rylander Ragnar. // J. clin. and Lab. Immunol. - 1989. - Bd.30,№2. - S. 81-85.
268. Fink J. Allergic alveolitis / J. Fink // J. Allerg. - 1984. - Vol.7. - P. 1-9.
269. Fink N. Allergic alveolitis exogenous / N. Fink, V.L. Moore // Basic and Clinical Aspects of Granulomatous Diseases. - New York, 1980. - P. 173-178
270. Forschbach C. Allergischen alveolitis / C. Forschbach // Internist. -1974. - Vol. 15. - P. 377-385.
271. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide anion / R. Fried // Biochemie. - 1975. -Vol.57, №5. - P. 657-660.
272. 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.
273. Goldstein A. Fibrosierende Alveolitis / A. Goldstein // J. Allerg. - 1978. - Vol. 61. - P. 223-229.
274. 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.
275. Hashimoto N. Bone marrow derived progenitor cells in pulmonary fibrosis / N. Hashimoto, H. Jin, T. Liu // J. Clin. Invest. - 2004. - Vol. 113. - P. 243-252.
276. Haskova V. Novy způsob stanovení cirkulujících imunokomplexů v lidských sérech / V. Haskova, J. Kaslik, M. Matejckova // Cas. Lek. Ces. - 1977. - T.116, №14. - S. 436-437

277. 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.
278. 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.
279. Huslam P. Mastcells atypical lymphocutes, and neutrophils in bronchoalveoiar lavage in extrinsic allergic alveolitis. Comparison with other interstitial lung diseases / P. Huslam, A. Dewar, P. Butcher // Amer. Rev. resp. Dis. - 1987. - Vol. 135, № 1. - P. 34-37.
280. Huuskohen M. Exogenen Alveolitis / M. Huuskohen, K. Husman // Brit. j. indust. Med. - 1982. - Vol. 41. - P. 77-83.
281. 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.
282. Jelke G. Krank durch Fortschritt. Expositconelle Besonderheiten beider exogen-Allergischen Alveolitis / G. Jelke // Allerg. – 1986. – Vol.9, №4. – P. 137-147.
283. Kagen D. Allergischen Alveolitis / D. Kagen, E. Steren // J. Allerg. - 1981. - Vol.68. – P. 295-298.
284. Kalluri R. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis / R. Kalluri, E. Neilson // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol.112. – P. 1776-1784.
285. 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.
286. Kanzow G. Fibrosierende Lungehenerkranlcungen-Proguose und Therapie. / G. Kanzow, H. Magnussen // Med. klin. - 1987. – Vol.82, №24. – S. 877-881.
287. 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.
288. 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.
289. 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.

290. Kissler W. Morphologie der fibrosierenden Alveolitis. - Zungenfibrose. - Atemwegs-zungenkr. – 1988. – Vol.14. – S. 165-167.
291. Kit Sel, Lee chang Woo, Fink J. // J. Zab. and din. Med – 1986. - Vol. 108, № 5. - P. 442-447.
292. Kolmodin-Hedman B. Exogen Allergischen Alveolitis / B. Kolmodin-Hedman, N. Sternberg // Amer. J. Ind Med. - 1986. - Vol. 10, N 5. - P. 310.
293. Kust M. Allergischen Alveolitis / M. Kust, J. Sudow // Allergologie. - 1981. - Vol.4. - S. 16-18.
294. Li C. Transforming growth factor- β 3 inhibits pulmonary surfactant protein B gene transcription through SMAD3 interactions with NFIX2.1 and HNF-3 transcription factors / C. Li, N. Zhu, R.C. Tan // J. Biol. Chem. - 2002. – Vol. 277. – P. 38399-38408
295. 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.
296. Lindeman H. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Berlin. - 1982. - S. 1-30.
297. Lindeman H. Zum Verlauf der exogen allergischen / H. Lindeman, J. Bauer // Allergologie. - 1986. - Vol. 9, N 8. - P. 354-356.
298. 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. F911-F924.
299. Mathys H. Differenzierte Therapie der fibrosierenden Alveolitis / H. Mathys // Dtsch. Arztezt. - 1987. - Vol. 84, N 15. - S. 712-713.
300. Mathys H. Fibrose Alveolitis / H. Mathys // Therapie Wschr. - 1981. - Bd. 30. - S. 675-687.
301. Meleniewska-Maciszewska A. Przydatność antygenów nieizolowanych z wydaliny gołębi do prób serologicznych w rozpoznawaniu alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych u hodowców gołębi / A. Meleniewska-Maciszewska // Pneumonol. - 1980. - Vol. 49, № 9. - S. 609-617.

302. Milanowski J. Proba indentyfikacji czynnika przyczynowego alveolitis allergica w wybranej grupie chorwch, przy zastosowaniu metod mikrobiologicznych i immunologicznych / J. Milanowski // *Pneumonol.* - 1988. - Vol. 56, №3. - S. 100-105.
303. Minarik L. Allergice alveolitis / L. Minarik // *Pthiseol. Cech.* - 1984. - Vol.44. - P. 184-194.
304. Minarik L. Novsie pohlady na patogenezu exogenuych alergickyh alveolitiso ich aplikacia na nase pripadyzobdobia rokov 1975-1984 / L. Minarik, V. Votrubova, V. Pkorna // *Stud. Pucnumol. Pttiseol. cech.* - 1987. - Vol.47, № 10. - P. 643-650.
305. Molina C. Fibrose Alveolitis / C. Molina // *Schweiz. med. wschr.* - 1982. - Bd. 112. - S. 192-203.
306. Molina C. Je poumon des eleveurs d'oiseaux / C. Molina, D. Caillad // *Rev. prat.* - 1987. - № 12, - P. 49-50.
307. Muller S. Senzibilisierung 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.
308. 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.
309. 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.
310. Pittet J.F. TGF- β 3 is a critical mediator of acute lung injury / J.F. Pittet, M. Griffiths, T. Geiser // *J Clin Invest.* – 20001. - Vol. 107. – P. 1537-1544.
311. Popp W. Immunozytologische und immunohistochemische Nachweismethoden bei derexogeen allergischen alveolitis / W. Popp, O. Braun // *Prax. klin. Pneumol.* - 1988. - Bd. 42, № 7. - S. 549-550.
312. 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.
313. Rergusson R. Fibrosierende Alveolitis / R. Rergusson // *Thorax.* – 1984. – Vol.39. – P.2 94-298.

314. Rishman A. Exogenen Allergischen allveolitis / A. Rishman // Pulmonari diseases and disorders. - New York, 1980. - Vol. 1. - P. 2.
315. Rogedux Y. Remont De Sloovere L. Alveoiite allergigie extrinseque chez. Les endiviers / Rogedux Y. // Zarkc. Med. - 1986. - Vol. 6, № 7. - P. 335-337.
316. Salvaggio J. Recent advances in pathogenesis of allergic alveolitis / J. Salvaggio // Clin . and Exp. Allerg. - 1981. - Vol. 20, № 2. - P. 137-144.
317. Schmidt M. Proteasen-iibergewicht und Furktions verschlechterung / M. Schmidt // Klin. Pneumol. - 1988. - Vol. 42, № 3. - P. 86-88.
318. 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.
319. Selman M. The epithelial/fibroblastic pathway in the patl genesis of idiopathic pulmonary fibrosis / M. Selman, A. Pardo // Am J. Respir Cell Mol E. – 2003. - Vol. 29. – P. S93-S96
320. 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.
321. Semenzato G. Current conception bronchoalveolar lavage cells in extrinsic allergic alveolitis / G. Semenzato // Respiration. - 1988. - Vol.54, №1. - P. 59-65.
322. 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.
323. Socal-cllinguy A. Exogenen Allergischen Alveolitis / Socal-cllinguy A. // Amer. Rev. resp. Dis. - 1982. - Vol. 126. - P. 464-467.
324. Standinger H., Siew V. Die akute Alveolites / H. Standinger, V. Siew // Tagliche prax. - 1988. - Vol. 29, № 2.-S. 223-235.
325. Steinfeld C. Alveolitis associated with S ulphamethoxyypyridazine / C. Steinfeld, J. Wiggins // Thorax. - 1989. - Vol. 44, № 1. - P. 310.
326. 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.
327. 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.
328. Ware L.B. The acute respiratory distress syndrome / L.B.Ware, M.A. Matthay // *N. Engl. J. Med.* - 2000. – Vol. 342. – P. 1334-1349.
329. Warren P. Extrinsic allergic alveolitis / P. Warren // *Med. Int.* - 1987. - Vol. 2, №37. - P. 1547-1550.
330. Watre P. Allergic alveolitis exogenous / P. Watre, D. Duriez, A. Dewilde // *Sem. hop. Paris.* - 1986. - Vol. 62, № 42. - P. 3381-3386.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. Xu Y.D. Release biologically active TGF- β 1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis / Y.D. Xu, J. Hua, A. Mui // *Am J. Physiol.* – 2003. - Vol. 285. – P. L527-L539.
335. Yu L. TGF- β 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.
336. 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.