

CORRELATIONS OF CONTENT AND SIZE OF CIRCULATORY IMMUNE COMPLEXES IN LUNGS OF WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL TOXIC-DUSTY BRONCHITIS

Krushevsky V.D.

СПІВВІДНОШЕННЯ ВМІСТУ ТА РОЗМІРУ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У ЛЕГЕНЯХ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИКО-ПИЛОВОМУ БРОНХІТІ

А

нтропогенні фактори довкілля можна визначати як імунотоксичні у тому випадку, якщо зміни, виявлені у стані здоров'я людини, пов'язані з дією цього чинника і підтверджені експериментальними дослідженнями [1-3].

У виробничому середовищі та у довкіллі найбільш поширеними бронхітогенними агентами є подразнюючі гази та пилові аерозолі: сірчистий ангідрид, оксиди азоту та діоксид кремнію різної дисперсності. У молекулярному механізмі їхньої пошкоджуючої дії на тканину легень виділяють три послідовні провідні ланки: індукцію оксидативного стресу — включення сигнальних шляхів за принципом "прямий-зворотний" зв'язок у біологічну відповідь організму на екзогенний вплив — запальний процес після експресії прозапальних генів [4].

Головною функцією імуноглобулінів є нейтралізація антигенів з утворенням ЦІК, яка направлена на підтримання гомеостазу в організмі. Але за деяких умов ЦІК можуть фіксуватися у судинах і викликати запальну реакцію. Тому нині велику увагу приділяють про-

блемі вивчення ЦІК — одних з потенційних факторів імунного ураження органів та тканин організму, але в основному приділяється увага загальному вмісту їх, не враховуючи їхні фізико-хімічні властивості [1, 5].

Однак умови утворення та біологічна активність ЦІК залежать від багатьох факторів, насамперед від їхнього розміру, природи антигенів та антигенів, які входять до складу ЦІК, а також їх співвідношення, а головне — можливості фіксуватися у судинах і викликати запальну реакцію. Так, біологічна активність ЦІК обумовлена їхнім розміром і відповідно співвідношенням антигенів та антигенів. З надлишком антигенів ЦІК належать до високомолекулярних комплексів (більше 19 S), які швидко фагоцитуються і мають невелику патогенність. З надлишком антигену — належать до низькомолекулярних (менше 11 S), не активують комплемент і не викликають запального процесу. За наявності незначного надлишку антигену середньомолекулярні ЦІК (від 11 до 19 S) здатні активувати комплемент, при цьому важко елімінуються і мають найбільший патогенний потенціал [6, 7].

У деяких патологічних станах подовжується час циркуляції комплексів у кров'яному руслі і відбувається їх відкладення в органах і тканинах з виникненням цитопатичного ефекту. Анатомічна побудова і біологічна роль легень сприяють утворенню і відкладенню у них ІК. У розвитку легеневого ушкодження можуть відігравати роль місцевого утворення ІК і відкладення у легеневій тканині ЦІК. Це призводить до набряку у ділянці альвеолярно-капілярної мембрани, інфільтрації і пригнічення головної її функції — газообміну. Але якщо ІК відкладаються у ділянці

КРУШЕВСЬКИЙ В.Д.
Український НДІ промислової
медицини,
м. Кривий Ріг

УДК 612.112.94:616.233-
002(001.891.53)

Ключові слова:
ЦІК, співвідношення
концентрації і розмірів,
експериментальний
токсичний, пиловий та
токсико-пиловий бронхіт.

СООТНОШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ И РАЗМЕРА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ЛЕГКИХ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИКО-ПЫЛЕВОМ БРОНХИТЕ

Крушевский В.Д.

В эксперименте на 350 нелинейных белых крысах третьей категории качества смоделирован экспериментальный токсический, пылевой и токсико-пылевой хронический бронхит для выявления изменений в образовании и накоплении ЦИК различных размеров в легких в динамике его патогенеза.

Установлено, что для патогенеза экспериментального токсического, пылевого и токсико-пылевого бронхита характерно образование и накопление в легких ЦИК средних, наиболее патогенных размеров.

© Крушевский В.Д. СТАТТЯ, 2010.

базальної мембрани, тоді це призводить до порушення бронхіальної прохідності [7].

Зростання хронічних неспецифічних захворювань легень, насамперед хронічного професійного бронхіту токсико-пилової етіології, нині посідає одне з чільних місць серед головних причин захворюваності та стійкої втрати працездатності, а також смертності дорослого населення [8-10].

Відомо, що найпоширенішими бронхітогенними агентами є подразнюючі гази та аерозолі: сірчистий ангідрид, оксиди азоту та діоксид кремнію різної дисперсності, що стало підставою для моделювання експериментального хронічного бронхіту пилової, токсичної і токсико-пилової етіології.

Відомо також, що при хронічному бронхіті спостерігаються суттєві зміни у гуморальному імунітеті, що проявляється, окрім підвищеного синтезу імуноглобулінів, високим рівнем утворення ЦІК і відкладення їх у легеневої тканині [2, 3, 7]. Але динаміку співвідношення вмісту і розмірів ЦІК у легенях у патогенезі хронічного токсичного, пилового і токсико-пилового бронхіту досліджено недостатньо. Тому **метою** цієї роботи було визначення послідовностей та співвідношення загального вмісту і розміру ЦІК у легенях піддослідних тварин у динаміці розвитку експериментального хронічного бронхіту токсико-пилової етіології.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили на 350 нелінійних білих щурах з початковою масою 120-130 г 3-ї категорії якості за класифікацією, розробленою Східноєвропейськими державами у 1989 році. У тварин викликали хронічний токсичний, пиловий та токсико-пиловий бронхіт щоденними чотиригодинними хронічними інгаляційними ізолюваними і сполученими діями оксидів азоту, сірчистого ангідриду (5 ГДК) та

діоксиду кремнію різної дисперсності (15-20 ГДК).

1 серія дослідних тварин зазнавала інгаляційної дії оксидів азоту, 2 серія — сірчистого ангідриду, 3 серія — аморфного діоксиду кремнію, 4 серія — грубодисперсного діоксиду кремнію, 5 серія — аморфного діоксиду кремнію з оксидами азоту, 6 серія — аморфного діоксиду кремнію з сірчистим ангідридом.

Морфологічними дослідженнями були визначені всі характерні для хронічного бронхіту ознаки, ступінь змін яких мала пряму дозо-експозиційну залежність [11].

Оксиди азоту одержували у колбі Вюрца реакціями взаємодії 44,4% водного розчину Na_2NO_2 з 50% водним розчином сірчаної кислоти, які подавалися до циліндричної затравочної камери об'ємом 1 м³ за допомогою повітряної барботації. Контроль над концентрацією оксидів азоту у камері здійснювався фотометрично кожні 30 хвилин [12].

Аналогічно здійснювались інгаляції діоксидом сірки, який отримували реакцією взаємодії 50% водного розчину сірчаностокистого натрію з 50% водним розчином сірчаної ки-

Таблиця 1

Вміст ЦІК у легенях білих щурів у динаміці розвитку експериментального токсико-пилового бронхіту (кількість ЦІК в 1 г легеневої тканини)

Терміни дослідів (тижні)	Найменування бронхітогенних агентів, номери серій тварин												
	NO _x		SO ₂		SiO ₂ ам.		SiO ₂ гр. д.		SiO ₂ ам+NO _x		SiO ₂ ам+SO ₂		
	1		2		3		4		5		6		
	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	
2	n	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	M	1332	1585	1680	1526	1345	1592	1414	1807	1474	1814	1523	1882
	m	143	153	117	151	134	162	160	167	158	160	156	168
5	n	10	10	10	8	10	9	10	10	10	9	10	10
	M	1483	1383	1460	1884	1469	1762	1548	1594	1566	1891	1608	1678
	m	156	162	149	174	135	178	167	158	155	164	159	154
7	n	10	8	10	9	9	10	10	9	10	10	10	9
	M	1346	2019*	1306	2149*	1587	2132*	1423	1901*	1532	2341*	1479	2388*
	m	156	170	135	164	146	174	145	170	146	151	160	185
9	n	10	9	10	9	10	9	10	8	10	9	10	10
	M	1384	2476*	1439	2430*	1466	2294*	1530	2396*	1602	2577*	1598	2664*
	m	150	153	145	161	159	157	148	164	166	183	167	168
12	n	10	10	10	10	10	8	10	9	10	10	10	9
	M	1367	2780*	1608	2783*	1655	2508*	1575	2581*	1567	2776*	1704	2649*
	m	153	158	134	162	154	168	146	149	146	192	156	161

Примітки: SiO₂ ам. — аморфний; SiO₂ гр. д. — грубодисперсний (ММАД = 50 мкм);

* — різниця вірогідна відносно контролю, P < 0,05; n — кількість спостережень;

M — середньоарифметична; m — похибка середньоарифметичної; К — контроль; Д — дослід.

слоти. Визначення концентрації діоксиду сірки проводили також дискретно через кожні 30 хвилин [13].

У якості затравочних аерозолів було обрано гідрофобний діоксид кремнію з розміром частинок менше 1 мкм з питомою поверхнею 100 м²/г, а також пил молотого кварцу Овруцького кар'єру з мас-медіанним аеродинамічним діаметром (ММАД) частинок 50 мкм та вмістом вільного діоксиду кремнію 97,8%.

Критерієм для вибору першого була підвищена швидкість кліренсу пилових частинок з легень, зумовлена їхньою гідрофобністю, для вибору другого — те, що грубодисперсний пил обумовлює швидкий розвиток пилового бронхіту без значних змін у респірабельній ділянці легень, оскільки коефіцієнт затримки частинок у легенях з ММАД 50 мкм дорівнює нулю [14].

Для відпрацювання режимів інгаляції використовувалися ежекційно-дисккові пилоподавачі. Вимірювання концентрації пилу у камерах здійснювалося стандартним гравіметричним методом на фільтри АФА-ВП-20. Відбір проб пилу провадився протягом усього терміну інгаляційних затравок дискретно з 1-2-хвилинними перервами на заміну фільтру.

Після закінчення 2-, 5-, 7-, 9- і 12-тижневих інгаляційних експозицій тварин виводили з експерименту декапітацією під легким ефірним наркозом. Відпрепаровані легені подрібнювали препарувальними ножицями, гомогенізували в ізотонічному розчині хлориду натрію у співвідношенні 1:10, вміст та розміри ЦІК у фільтраті гомогенату легень визначали методом преципітації з поліетиленгліколем (ПЕГ-6000) [15, 16]. При визначенні розмірів ЦІК розраховується коефіцієнт розміру (K_p): значення $K_p < 1,1$ відповідає високомолекулярним ІК; $1,1 \leq K_p \leq 1,5$ — середньомолекулярним; $K_p > 1,5$ — низькомолекулярним [16]. Гомогенізація провадилася на електромеханізованому гомогенізаторі у стандартизованих умовах з температурою 0°C, швидкістю обертання тефлонового товчачика 50/хв. та експозицією 5 хв.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати досліджень показали, що в усіх

CORRELATIONS OF CONTENT AND SIZE OF CIRCULATORY IMMUNE COMPLEXES IN LUNGS OF WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL TOXIC-DUSTY BRONCHITIS

Kruschevsky V.D.

In experiment on 350 nonlinear white rats of the third category of quality after classification the experimental toxic, dust and toxic-dust chronic bronchitis were simulated for revealing changes in formation and accumulation of the circulatory immune complexes (CIC) in lungs. It is determined that at pathogenesis of experimental toxic, dust and toxic-dust bronchitis the CIC of the average most pathogenic measurements are formed and accumulated in lungs.

серіях дослідних тварин після 2- і 5-тижневих експозицій накопичення загальної кількості ЦІК у легенях у середньому перевищує контрольні значення на 10,3-13,9%, але це перевищення статистично невірне.

Достовірне підвищення концентрації ЦІК у легенях починається з сьомого тижня в усіх дослідних серіях тварин.

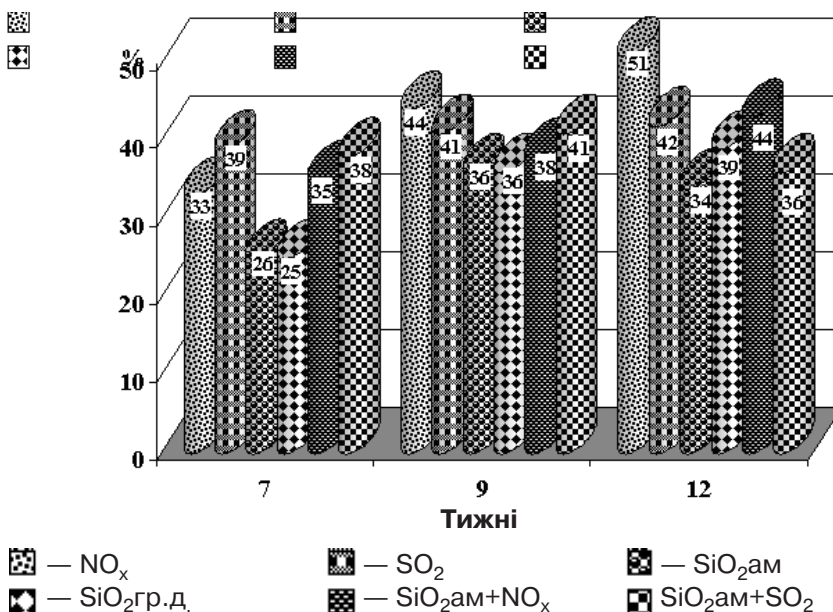
Тут співвідношення концентрації ЦІК у легенях дослідних тварин порівняно з контролем на сьомому тижні експерименту дорівнює від 1,5 до 1,6 разів, а при 9- та 12-тижневих експозиціях сягає 1,57-1,68 і 1,60-2,00 відповідно.

При аналізі одержаних даних відносно якості діючих бронхітогенних агентів при 2-тижневому терміні дослідження найбільшому відкладенню ЦІК у легенях дослідних тварин сприяє грубодисперсний діоксид кремнію, де цей показник перевищує параметри інтактних

тварин на 21,7%, у шостій серії ($\text{SiO}_2\text{ам}+\text{SO}_2$) — на 19,1%, у п'ятій ($\text{SiO}_2\text{ам}+\text{NO}_x$) — на 18,7%, у першій (NO_x) — на 16,0%, у третій ($\text{SiO}_2\text{ам}$) — на 15,5%. Лише ізольована дія сірчистого ангідриду (друга серія) викликає зниження вмісту ЦІК у легенях на 9,2%. Через п'ять тижнів експерименту направленість змін з накопичення ЦІК у легенях дослідних тварин значно відрізняється від попередньої експозиції за винятком третьої та п'ятої серій, де різниця між вказаними термінами дослідження становить у середньому лише 1,3%. А у першій серії цей показник знизився на 6,7% відносно контролю, у другій — підвищився на 22,5%, у четвертій — лише на 2,9% (проти 21,7% при двотижневому терміні), у шостій — на 4,2% (проти 19,1% — 2 тижні). Починаючи з сьомого тижня дослідження і до його закінчення відзначається вірогідне наростання відкла-

Рисунок 1

Вміст ЦІК у легеневій тканині дослідних тварин відносно контролю у динаміці останніх трьох експозицій розвитку експериментального токсичного, пилового і токсико-пилового бронхіту



дення ЦІК у тканини легень дослідних тварин у дозо-експозиційній залежності в усіх серіях (табл. 1, рис. 1).

Так, у першій серії на сьомому тижні досліду це наростання становило 33%, на дев'ятому — 44%, на дванадцятому — 51%, тобто при останніх двох експозиціях спостерігалось приблизно однакове підвищення цього показника на 11% і 7% відповідно.

У другій серії дослідних тварин підвищення концентрації ЦІК у легенях в останні три терміни відрізняється на 1-2%, тобто 39%, 41% і 42%.

У тварин третьої серії найбільш значні зміни у зростанні вмісту ЦІК відбуваються при 9-тижневій експозиції, на яку припадає пікове значення цього показника, тобто на 10% вище від попереднього терміну, і у подальшому збільшується лише на 2%. У дослідних тва-

рин четвертої серії відзначається чітка дозо-експозиційна залежність вмісту загальних ЦІК у легенях у динаміці останніх трьох термінів розвитку пилового бронхіту: 7 тижнів — 25% наростання відкладення ЦІК, 9 тижнів — 36%, 12 тижнів — 39%. У п'ятій серії тварин теж спостерігається аналогічна залежність, але різниця цього наростання між термінами досліду становить у середньому лише 3% і 6% відповідно. У дослідних тварин шостої серії теж невелика різниця змін відкладення ЦІК у легенях (3% і 5%), але максимальне значення підвищення цього показника спостерігається на дев'ятому тижні, а при закінченні знижується на 5% відносно попередньої експозиції (рис. 1).

На закінчення експерименту відзначається найбільший вміст ЦІК у легенях тварин першої серії, де цей показник пе-

ревищує контрольний у 2,03 рази. На другому місці — 5 серія — в 1,77 рази; на третьому — 2 серія — в 1,73; на четвертому — 4 серія — в 1,64; на п'ятому — 6 серія — в 1,55; на шостому — 3 серія — в 1,52.

Тобто тут можна виділити основні три серії тварин, які значно відрізняються від інших за концентрацією ЦІК у легенях: це ті тварини, які піддавалися ізольованій дії оксидів азоту, сполученій дії оксидів азоту і аморфного гідрофобного діоксиду кремнію, а також ізольованій дії сірчистого ангідриду.

У динаміці розвитку експериментального токсичного, пилового і токсико-пилового бронхіту відбувається відкладення у легеневої тканині ЦІК, достовірні зміни якого починаються з сьомого тижня експозиції, тобто у період, коли елімінація комплексів знижена щодо їх утворення та накопичення.

Таблиця 2

Розмір ЦІК у легенях білих щурів у динаміці розвитку експериментального токсико-пилового бронхіту (умовні одиниці)

№ серії	Найменування бронхітогенних агентів	Терміни досліду (тижні)										
		2		5		7		9		12		
		Розмір ЦІК										
		n	$K_p (M \pm m)$ %	n	$K_p (M \pm m)$ %	n	$K_p (M \pm m)$ %	n	$K_p (M \pm m)$ %	n	$K_p (M \pm m)$ %	
1	NO _x	К	10	$\frac{1,63 \pm 0,04}{60,0}$	10	$\frac{1,59 \pm 0,07}{70,0}$	10	$\frac{1,61 \pm 0,06}{60,0}$	10	$\frac{1,69 \pm 0,07}{70,0}$	10	$\frac{1,57 \pm 0,12}{70,0}$
		Д	9	$\frac{1,70 \pm 0,10}{66,7}$	10	$\frac{1,62 \pm 0,12}{70,0}$	8	$\frac{1,08 \pm 0,03^*}{62,5}$	9	$\frac{1,12 \pm 0,05^*}{66,7}$	10	$\frac{1,19 \pm 0,07^*}{80,0}$
2	SO ₂	К	10	$\frac{1,97 \pm 0,18}{70,0}$	10	$\frac{1,82 \pm 0,11}{60,0}$	10	$\frac{2,03 \pm 0,13}{60,0}$	10	$\frac{1,56 \pm 0,09}{70,0}$	10	$\frac{1,88 \pm 0,13}{70,0}$
		Д	10	$\frac{1,51 \pm 0,06}{90,0}$	8	$\frac{1,02 \pm 0,07^*}{75,0}$	9	$\frac{1,06 \pm 0,11^*}{77,8}$	10	$\frac{1,13 \pm 0,05^*}{80,0}$	10	$\frac{1,42 \pm 0,14^*}{90,0}$
3	SiO ₂ ам	К	10	$\frac{1,99 \pm 0,13}{80,0}$	10	$\frac{1,73 \pm 0,12}{90,0}$	9	$\frac{1,59 \pm 0,08}{88,9}$	10	$\frac{1,51 \pm 0,11}{90,0}$	10	$\frac{1,67 \pm 0,13}{70,0}$
		Д	10	$\frac{2,07 \pm 0,12}{70,0}$	9	$\frac{1,09 \pm 0,03^*}{88,9}$	10	$\frac{1,07 \pm 0,05^*}{70,0}$	9	$\frac{1,19 \pm 0,09^*}{77,8}$	8	$\frac{1,12 \pm 0,11^*}{87,5}$
4	SiO ₂ гр.д	К	10	$\frac{1,57 \pm 0,07}{70,0}$	10	$\frac{1,55 \pm 0,15}{80,0}$	10	$\frac{1,63 \pm 0,13}{80,0}$	10	$\frac{1,52 \pm 0,07}{70,0}$	10	$\frac{1,70 \pm 0,08}{70,0}$
		Д	10	$\frac{1,61 \pm 0,09}{60,0}$	10	$\frac{1,09 \pm 0,04^*}{70,0}$	9	$\frac{1,09 \pm 0,15^*}{77,8}$	8	$\frac{1,13 \pm 0,04^*}{87,5}$	9	$\frac{1,11 \pm 0,06^*}{88,9}$
5	SiO ₂ ам.+ NO ₂	К	10	$\frac{1,53 \pm 0,11}{80,0}$	10	$\frac{1,67 \pm 0,08}{80,0}$	10	$\frac{1,59 \pm 0,09}{90,0}$	10	$\frac{1,57 \pm 0,11}{80,0}$	10	$\frac{1,60 \pm 0,07}{80,0}$
		Д	10	$\frac{1,73 \pm 0,14}{70,0}$	9	$\frac{1,00 \pm 0,10^*}{88,9}$	10	$\frac{1,12 \pm 0,02^*}{80,0}$	9	$\frac{1,14 \pm 0,04^*}{88,9}$	10	$\frac{1,13 \pm 0,07^*}{90,0}$
6	SiO ₂ ам.+ SO ₂	К	10	$\frac{1,57 \pm 0,13}{70,0}$	10	$\frac{1,61 \pm 0,09}{70,0}$	10	$\frac{1,55 \pm 0,04}{80,0}$	10	$\frac{1,58 \pm 0,13}{80,0}$	10	$\frac{1,69 \pm 0,08}{80,0}$
		Д	10	$\frac{1,59 \pm 0,08}{90,0}$	10	$\frac{1,05 \pm 0,03^*}{80,0}$	9	$\frac{1,09 \pm 0,10^*}{77,8}$	10	$\frac{1,15 \pm 0,07^*}{70,0}$	9	$\frac{1,20 \pm 0,13^*}{88,9}$

Примітки: K_p — коефіцієнт, який визначає розмір ЦІК: $K_p < 1,1$ — високомолекулярні; $1,1 \leq K_p \leq 1,5$ — середньомолекулярні; $K_p > 1,5$ — низькомолекулярні; % — середні відсотки тварин, в яких визначено даний розмір ЦІК. Останні дивіться у табл. 1.

При першому терміні (2 тижні) розвитку експериментального токсичного, пилового і токсико-пилового бронхіту відбувається у 66,7-90,0% випадках невірогідне накопичення низькомолекулярних ЦІК (табл. 2).

Вірогідні зміни з боку накопичення ЦІК різних розмірів у легенях дослідних тварин починаються з п'ятого тижня досліджу. Так, у легенях піддослідних тварин 2-6 серій на п'ятому тижні експерименту у 70,0-88,9% відбувається накопичення високомолекулярних ЦІК, що говорить про збільшення синтезу антитіл в основній мішені первинної інгаляційної дії подразнюючих речовин. Лише у першій серії тварин (NO_x) спостерігається накопичення у 70,0% випадках низькомолекулярних ЦІК, але це зростання статистично невірогідне.

При 7-тижневій експозиції спостерігаються аналогічні зміни, але у п'ятій серії у 80,0% піддослідних тварин накопичуються у легенях середньомолекулярні ЦІК. Цей процес утворення найбільш патогенних ЦІК у легенях дослідних тварин продовжується до кінця експерименту.

Таким чином, для хронічної інгаляційної дії оксидів азоту, сірки і кремнію, а також при їх сполученні характерне накопичення у легенях переважно середньомолекулярних найбільш патогенних ЦІК.

Процес накопичення патогенних ЦІК прямо пропорційний дозоекспозиційному ефекту бронхітогенних агентів. Найбільший стимулюючий ефект до утворення патогенних ЦІК мають оксиди азоту у поєднанні з аморфним гідрофобним діоксидом кремнію.

Таким чином, дослідження показали, що у динаміці розвитку експериментального токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту відбувається накопичення ЦІК у легенях, вірогідні зміни якого починаються з сьомого тижня досліджу, тобто у період, в який елімінація імунних комплексів знижена відносно їх утворення. Однією з причин цього накопичення є те, що переважна частка ЦІК, які утворюються у динаміці цієї патології, припадає на найбільш патогенні середньомолекулярні ЦІК. Тому одним з лікувально-профілак-

тичних засобів може бути запобігання або знешкодження ЦІК на ранніх етапах розвитку хронічного бронхіту токсико-пилової етіології.

Висновки

1. Накопичення загальних ЦІК у легенях у динаміці експериментального токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту має дозо-експозиційний характер.

2. Для патогенезу експериментального токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту характерне утворення та накопичення у легенях найбільш патогенних середньомолекулярних ЦІК.

3. Найбільший стимулюючий ефект до утворення середньомолекулярних найбільш патогенних ЦІК мають оксиди азоту у сполученні з аморфним гідрофобним діоксидом кремнію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Винарська О.І., Ніконова Н.О., Григоренко Л.Є., Лук'ячук С.В. Основні наукові дослідження за останні роки та перспективи розвитку імунотоксикологічних досліджень у гігієні // Довкілля та здоров'я. — 2006. — № 3. — С. 28-32.

2. Дуева Л.А. Иммунологические аспекты клиники профессиональных бронхолегочных заболеваний // Медицина труда и промышленная экология. — 2003. — № 6. — С. 5-10.

3. Агиров А.Х., Тугуз А.Р., Шарипова Н.Г. и соавт. Иммунитет рабочих, контактирующих с вредными производственными факторами // Медицина труда и промышленная экология. — 2005. — № 9. — С. 41-44.

4. Handy R.D., Kammer F., Lead J.R. et al. The ecotoxicology and chemistry of manufactured nanoparticles // Ecotoxicol. — 2008. — V. 17, № 4. — P. 287-317.

5. Дмитруха Н.М., Короленко Т.К., Андрусишина І.М. Стан імунної системи у працівників, експонованих свинцем // Український журнал з проблем медицини праці. — 2006. — № 1. — С. 31-36.

6. Система иммунитета при заболевании внутренних органов / Под ред. М. Ганджи. — К.: Здоров'я, 1985. — 180 с.

7. Хронический бронхит и obstructивная болезнь легких / Под ред. А.Н. Кокосова. — СПб.: Издательство "Лань", 2002. — 288 с.

8. Измеров Н.Ф. Медицина труда в третьем тысячелетии //

Медицина труда и промышленная экология. — 1998. — № 6. — С. 4-9.

9. Кундиев Ю.И. Медицина труда на Украине на пороге XXI века // Медицина труда и промышленная этиология. — 1998. — № 6. — С. 9-13.

10. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Гнатко Е.П. и др. Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней. — К.: Здоров'я, 1985. — 160 с.

11. Карнаух М.Г., Крушевський В.Д., Луговський С.П., Комаров М.А. Морфофункціональні зміни у легенях лабораторних тварин у патогенезі експериментального хронічного бронхіту токсичної та пилової етіології // Гігієна населених місць. — 2003. — Вип. 41. — С. 53-58.

12. Методические указания на фотометрическое определение двуокси азота в воздухе / № 1638-77. Утв. МЗ СССР / 18.04.1977.

13. Методические указания на фотометрическое определение сернистого ангидрида / № 1642-77. Утв. МЗ СССР / 13.04.1977.

14. Еловская Л.Т., Капитанов Ю.Т., Яглов В.В. и др. Модели экспериментального пневмокониоза и пылевого бронхита при ингаляционном воздействии пыли // Гиг. и сан. — 1986. — № 6. — С. 19-22.

15. Белокриницкий Д.В. Методы клинической иммунологии // Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Миньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 292 с.

16. Стручков П.В., Константина Н.А., Чучалин А.Г. и др. Изменения физико-химических свойств иммунных комплексов при гемосорбции // Советская медицина. — 1985. — № 1. — С. 35-39.

Надійшла до редакції 23.07.2009.