Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

На правах рукопису

Гуржій Олена Володимирівна

УДК 616.24-007.272-036.1:612.72-003.2-08

ПОРУШЕННЯ МУКОЦИЛІАРНОГО КЛІРЕНСУ У ХВОРИХ

НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ:

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

14.01.27 – пульмонологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник

Перцева Тетяна Олексіївна,

член-кор. АМН України,

д.мед.н., професор

**Дніпропетровськ – 2008**

**ЗМІСТ**

Перелік умовних скорочень 4

Вступ 6

Розділ 1. Огляд літератури 12

1.1. Порушення мукоциліарного кліренсу як фактор розвитку та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень. Підходи до діагностики 12

1.2. Роль фізико-хімічних та біохімічних властивостей бронхіального слизу в патогенезі порушень мукоциліарного кліренсу 19

1.3. Молекули середньої маси як інтегральний показник метаболічних порушень 24

1.4. Корекція порушень мукоциліарного кліренсу 27

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження 34

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих 34

2.2. Клінічні методи дослідження 39

2.3. Експериментальні матеріали дослідження 44

2.4. Експериментальні методи дослідження 44

2.5. Статистична обробка отриманих даних 48

**Розділ 3. Інгаляційна токсичність препарату „Феррум-лек” в експерименті на білих щурах 50**

**3.1. Визначення гострої токсичності препарату „Феррум-лек” при його інгаляційному введенні білим щурам 50**

**3.2. Визначення підгострої токсичності препарату „Феррум-лек” при його інгаляційному введенні білим щурам 50**

**Розділ 4. Порушення мукоциліарного кліренсу у хворих з різним ступенем тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень 81**

**Розділ 5. Вплив медикаментозної терапії на функціональний стан мукоциліарної системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 97**

**5.1. Результати лікування хворих на ХОЗЛ Й стадії 97**

**5.2. Результати лікування хворих на ХОЗЛ ЙЙ стадії 100**

**5.3. Результати лікування хворих на ХОЗЛ ЙЙЙ стадії 104**

Розділ 6. Аналіз та обговорення отриманих результатів 121

Висновки 137

Практичні рекомендації 140

Список використаних літературних джерел142

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| MRC | Medical Research Council dyspnoea scale |
| б1-АТ | б1-антитрипсин |
| б2-МГ | б2-макроглобулін |
| АЛТ | аланінамінотрансфераза |
| Б | Бронхипрет® |
| БА | бронхиальна астма |
| БД | бекламетазона дипропіонат |
| ГКС | глюкокортикостероїди |
| ДШ | дихальні шляхи |
| ЕКГ | електрокардіограма |
| ІБ | іпратропіума бромід |
| ІГКС | інгаляційні глюкокортикостероїди |
| ІД | інгаляційна доза |
| МВД | максимально введена доза |
| МСМ | молекули середньої маси |
| МЦК | мукоциліарний кліренс |
| МЦН | мукоциліарна недостатність |
| МЦС | мукоциліарна система |
| МЦТ | мукоциліарний транспорт |
| ОФВ1 | об'єм форсованого видиху за першу секунду |
| С | Спіріва® |
| СХК | кількість сухих хрипів |
| ТБ | тіотропія бромід |
| УДДМ | участь в диханні допоміжної мускулатури |
| Ф | Флюдітек |
| ФГ | фенотерола гідробромід |
| ФЖЄЛ | форсована життєва ємкість легенів |
| ФЗД | функція зовнішнього дихання |
| ХБ | хронічний бронхіт |
| ХОЗЛ | хронічне обструктивне захворювання легень |
| ЧБВ | частота биття війок |
| ЧД | частота дихання |
| ЧСС | частота серцевих скорочень |

**ВСТУП**

**Актуальність теми**

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин смертності та обмеження працездатності населення розвинутих країн з швидким розповсюдженням у найближчому майбутньому у країнах, що розвиваються [97, 102]. При цьому захворювання часто не діагностується, навіть в економічно розвинених країнах виявляється не більше 30 % випадків ХОЗЛ [105, 133, 166]. Дослідження, що проводились в 1996 році під егідою Всесвітньої організації охорони здоров'я та Всесвітнього Банку, встановили середні цифри поширеності ХОЗЛ: 9,34/1000 серед чоловіків та 7,33/1000 серед жінок [82, 201]. Проте результати останніх досліджень в європейських країнах говорять, що в регіонах з дуже високою поширеністю паління частота ХОЗЛ наближується до 80–100/1000 [141]. ХОЗЛ як причина смертності посідає 4-е місце в світі у віковій групі старше 45 років і є єдиною хворобою, при якій смертність продовжує підвищуватись [22, 161]. У економічно розвинених країнах матеріальні витрати на лікування ХОЗЛ перевищують витрати на терапію бронхіальної астми (БА), 75 % з яких припадає на витрати, пов'язані з госпіталізацією при загостренні ХОЗЛ [22, 193]. В Україні захворюваність при хронічному бронхіті (ХБ) у 10 разів більша, ніж на БА [76]. В «Европейской белой книге легких» (2003) Україна представлена як одна з країн з найбільш високим рівнем смертності при ХОЗЛ серед чоловіків (у 1980-1990 роках більше 80 на 100000 населення). Проте навіть ці дані можна вважати заниженими, оскільки лише у 43 % смертельних випадків ХОЗЛ позначено як первинну причину смерті [73].

Одне з провідних місць у патогенезі ХОЗЛ відводиться порушенням мукоциліарного кліренсу (МЦК) [54, 72, 82, 85, 107, 141, 152, 159, 176, 180]. Зменшення швидкості МЦК сприяє фіксації та глибшому проникненню респіраторних мікроорганізмів в товщу слизової оболонки, посиленню запального процесу, провокує подальше пошкодження слизової оболонки. Гіперпродукція надмірно в'язкого адгезивного мокротиння та дискоординація діяльності війчастого епітелію сприяють подальшому падінню швидкості експіраторного повітряного потоку, що вносить чималий вклад до посилення бронхіальної обструкції та розвитку емфіземи при ХОЗЛ [40, 61, 63, 98, 160, 177, 204]. Саме тому своєчасна діагностика та корекція цих порушень здатні стримати розвиток незворотних змін у дихальних шляхах (ДШ) хворих на ХОЗЛ.

Незважаючи на вищезазначене ця ланка патогенезу ХОЗЛ і на сьогодні вивчена недостатньо, що пояснюється недоліками, притаманими існуючим методам діагностики. Обмеженням для застосування деяких методів є суттєве зниження точності за рахунок інвазивності досліджень та відсутність об'єктивних критеріїв оцінки результатів [149, 174, 205]. Проведення інших методів дослідження потребує не тільки складного та високовартісного обладнання, а й наявності спеціально оснащених лабораторій та досвічених фахівців [110, 157]. Виключається можливість застосування методів, проведення яких супроводжується потенційним ризиком для здоров'я хворих, наукових дослідників, та навіть навколишнього середовища [23, 40, 46, 48, 64, 112, 144].

Не існує і раціональних методів корекції. Дані літератури стосовно впливу лікарських засобів на стан МЦК суперечливі [40, 58, 90, 91, 94, 103, 113, 116, 117, 131, 170, 183].

Тому актуальним представляється пошук нових напрямків дослідження та корекціі порушень МЦК у хворих на ХОЗЛ.

**Зв’язок з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук виконана на кафедрі факультетської терапії та ендокринології Дніпропетровської державної медичної академії як фрагмент планової науково-дослідної роботи “Вивчення особливостей перебігу захворювань бронхо-легеневої системи (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, пневмонія) у віковому аспекті та розробка схем комплексної профілактики й лікування” (№ держреєстрації 0199U002120).

**Мета дослідження**

Розробка оптимального методу дослідження МЦК, вивчення особливостей порушення МЦК у хворих на ХОЗЛ та оцінка впливу препаратів з різним механізмом дії на стан МЦК з метою підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ.

**Основні задачі дослідження**

1. Дослідити в експерименті токсичні властивості залізовмісного розчину „Феррум-лек” при його інгаляційному застосуванні.
2. Дослідити біохімічні параметри мокротиння у хворих на ХОЗЛ з метою оцінки стану МЦК.
3. Вивчити патогенетичні особливості порушень стану МЦК у хворих на ХОЗЛ в залежності від стадії захворювання.
4. Дослідити вплив муколітичних засобів на стан МЦК у хворих на ХОЗЛ.
5. Оцінити вплив препаратів базисної бронхолітичної терапії на стан МЦК у хворих на ХОЗЛ.

**Об'єкт дослідження**

Хворі на хронічне обструктивне захворювання легень.

**Предмет дослідження**

Патогенетичні особливості порушень МЦК у хворих на ХОЗЛ. Вплив препаратів з різним механізмом дії на стан МЦК у хворих на ХОЗЛ.

**Методи дослідження**

В експериментальній частині роботи гострий токсичний ефект залізовмісного розчину „Феррум-лек” при його інгаляційному введенні білим щурам визначався шляхом оцінки загального стану тварин, реєстрації маси тіла, частоти дихання (ЧД), частоти серцевих скорочень (ЧСС), ректальної температури до введення препарату, на 7-у та 14-у добу дослідження. Підгострий токсичний ефект визначався шляхом оцінки основних інтегральних показників, вивчення особливостей поведінки тварин (тест „відкрите поле”), аналізу електрокардіограми (ЕКГ), параметрів загального та біохімічного досліджень крові, вивчення морфологічних змін внутрішніх органів.

У клінічній частині роботи оцінені клінічні прояви ХОЗЛ з використанням формалізованої системи базових клінічних показників (Савченко В. М., 2001), проведені спірометрія, дослідження МЦК шляхом оцінки біохімічних параметрів мокротиння (вміст молекул середньої маси (МСМ), загального білку, активність трипсину, катепсинів В та L, б1-антитрипсину (б1-АТ), б2-макроглобуліну (б2-МГ)). Визначено вміст МСМ у сироватці крові хворих з метою визначення впливу хронічного запального процесу ДШ на загальний стан організму.

**Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше встановлена відсутність гострого та підгострого токсичного ефекту залізовмісного розчину „Феррум-лек” при його інгаляційному введенні білим щурам. Одержані результати обумовлюють можливість проведення подальших клінічних випробувань для впровадження інгаляційного застосування препарату в діагностичній методиці по дослідженню МЦК.

Вперше проведена комплексна оцінка стану МЦК у хворих на ХОЗЛ шляхом дослідження біохімічних параметрів мокротиння і встановлено, що біологічним маркером порушень МЦК є концентрація МСМ та стан протеазно-антипротеазної системи мокротиння. Встановлений взаємозв'язок між порушеннями МЦК та ступенем тяжкості ХОЗЛ, який виявляється у підвищенні вмісту МСМ мокротиння та зниженні локального протеолітичного потенціалу мокротиння при погіршенні перебігу ХОЗЛ.

Доповнені уявлення про вплив муколітичних засобів та пролонгованого холінолітичного препарату Спіріва® (Boehringer Ingelheim) на стан МЦК у хворих на ХОЗЛ, що виявляються зниженням вмісту МСМ мокротиння та підвищенням локальної протеолітичної активності мокротиння.

**Практичне значення одержаних результатів**

В результаті проведеного дослідження розроблена неінвазивна та доступна для практичного застосування методика дослідження стану МЦК у хворих на ХОЗЛ шляхом оцінки біохімічних параметрів мокротиння. Встановлені особливості порушень МЦК у хворих на ХОЗЛ у залежності від стадії захворювання, які виявляються у підвищенні вмісту МСМ мокротиння та зниженні локального протеолітичного потенціалу мокротиння при погіршенні перебігу ХОЗЛ. Визначені переваги включення муколітичних засобів до базисної терапії хворих на ХОЗЛ у випадку порушень МЦК. Показано додатковий позитивний вплив бронхолітичного препарату Спіріва® на стан МЦК і патогенетично обгрунтована доцільність його призначення при порушеннях МЦК у хворих на ХОЗЛ.

**Впровадження результатів дослідження**

Результати роботи впроваджені у практику терапевтичних відділень міських клінічних лікарень № 6 та № 9 м. Дніпропетровська. Матеріали роботи застосовуються у навчальному процесі на кафедрі факультетської терапії та ендокринології Дніпропетровської державної медичної академії.

**Особистий внесок здобувача**

Автором самостійно проаналізована наукова література за обраною темою, визначені мета, задачі та розроблена методологія дослідження. Самостійно проводились набір, клінічне обстеження та спостереження за хворими. Дисертант проводила аналіз медичної документації, результатів лабораторних та інструментальних методів досліджень. Автором виконано статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Підготовлені доповіді для виступів на наукових конференціях, наукові публікації.

**Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на 8, 9 щорічних конгресах Турецького торакального товариства (м. Анталія, 2005, 2006 рр.), 15, 17 конгресах Європейського респіраторного товариства (м. Копенгаген, 2005 р., м. Стокгольм, 2007 р.), I міжнародному конгресі Грузинської респіраторної асоціації (м. Тбілісі, 2007 р.), засіданні товариства терапевтів Дніпропетровської області (2007 р.), засіданнях кафедри факультетської терапії та ендокринології Дніпропетровської державної медичної академії (2007, 2008 рр.).

Публікації

**За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових робіт, з яких 4 – статті в профільних журналах, рекомендованих ВАК України, 10 – публікації у вигляді тез доповідей на міжнародних та регіональних наукових конференціях. Отримано 1 патент.**

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі сучасної пульмонології щодо підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ на підставі вивчення патогенетичних особливостей порушення МЦК та дослідження впливу препаратів з різним механізмом дії на стан МЦК.

1. Дослідження токсичних властивостей препарату „Феррум-лек” при інгаляційному введенні білим щурам показало відсутність гострого та підгострого токсичного впливу, що дає підставу зробити висновок про можливість проведення клінічних випробувань щодо інгаляційного застосування препарату в діагностичній методиці по дослідженню стану МЦК у хворих з бронхолегеневою патологією.
2. Прогресування бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ супроводжується зростанням концентрації молекул середньої маси у мокротинні, що відображає посилення порушень МЦК. Визначення рівня молекул середньої маси у мокротинні є неінвазивним, простим і доступним для пульмонологічної практики методом, що дозволяє швидко та адекватно оцінювати стан МЦК та сукупність метаболічних порушень у респіраторному тракті хворих. Хронічний запальний процес у дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ супроводжується системним ефектом з підвищенням вмісту молекул середньої маси у сироватці крові.
3. Підвищення ступеня тяжкості ХОЗЛ супроводжується зниженням власної літичної активності мокротиння. Це призводить до зниження лізису мокротиння та накопичення слизу з підвищеною в'язкістю у дихальних шляхах, що зумовлює утруднений рух війок миготливого епітелію та блокування МЦК.
4. Включення у комплексну терапію хворих на ХОЗЛ I стадії муколітичного препарату Бронхипрет® супроводжувалось зменшенням суб'єктивних проявів захворювання без нормалізації біохімічних параметрів мокротиння.
5. Додавання до комплексної терапії хворих на ХОЗЛ II стадії муколітичного препарату Флюдітек супроводжується покращенням стану МЦК за рахунок нормалізації біохімічних параметрів мокротиння, що виявляється у зниженні рівня молекул середньої маси і активації локальних протеолітичних властивостей мокротиння. Такі зміни МЦК призводять до зменшення клінічних проявів та покращення показників функції зовнішнього дихання. У хворих на ХОЗЛ III стадії, що застосовували Флюдітек, в динаміці відбулись аналогічні зміни, при цьому спостерігалось більш значне (на 11,3 %, р = 0,04) підвищення ОФВ1, що може бути пов'язано з попередньо більшою кількістю мокротиння у бронхіальному просвіті дихальних шляхів хворих на ХОЗЛ III стадії.
6. Застосування холінолітичного препарату Спіріва® хворими на ХОЗЛ III стадії супроводжується покращенням стану МЦК, що виявляється зниженням вмісту молекул середньої маси у мокротинні за рахунок зменшення секреції бронхіального слизу та додаткового протизапального ефекту, обумовлених вибірковою блокадою М3-холінорецепторів, і підвищенням трипсинолітичної активності мокротиння за рахунок впливу тіолової групи тіотропіуму броміду на активність цистеїнових катепсинів. При курсовій дії Спіріви® знижується вміст молекул середньої маси у сироватці крові хворих, що корелює з позитивною динамікою хронічного запального процесу в дихальних шляхах і є ознакою зменшення системних запальних порушень.
7. Певними перевагами у комбінованому застосуванні муколітичної та пролонгованої холінолітичної терапії порівняно з ізольованою холінолітичною терапією є тенденція до покращення стану МЦК. Перевагою комбінованого застосування холінолітичної та муколітичної терапії у порівнянні з ізольованою муколітичною терапією є тенденція до покращення ФЖЄЛ.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ, яких турбує в'язке мокротиння, що важко відокремлюється, раціонально досліджувати біохімічні властивості мокротиння для оцінки стану МЦК.
2. Хворим на ХОЗЛ з наявністю в'язкого мокротиння, що важко відокремлюється, необхідна цілеспрямована дія на бронхіальний секрет мукорегуляторних препаратів, що сприяє покращенню стану мукоциліарної функції.
3. Препаратом вибору на тлі стандартної терапії хворих на ХОЗЛ Й стадії, особливо за наявності супутньої патології, яка є протипоказом до призначення муколітиків (наприклад, патологія шлунково-кишкового тракту), а також за наявності скептичного відношення хворого до прийому хімічних препаратів, може бути рослинний муколітик Бронхипрет®.
4. Хворим на ХОЗЛ помірного та тяжкого перебігу, у яких є порушення відходження мокротиння та супутні захворювання, що обмежують застосування мукорегуляторних засобів, доцільно включати до базисної терапії пролонгований холінолітичний препарат Спіріва®. Завдяки його хімічним властивостям та селективності взаємодії з холінорецепторами досягається не лише кращий бронхолітичний ефект, але й покращується функціонування МЦК.
5. Хворим на ХОЗЛ з в'язким мокротинням, що важко відокремлюється, доцільно поєднувати бронхолітичну терапію з муколітичними засобами, оскільки потовщення шару слизу перешкоджає доступу інгаляційних препаратів до слизової оболонки дихальних шляхів та знижує їх терапевтичну ефективність. „Відмивання” слизистої оболонки підвищує ефективність бронхолітичних препаратів та, у персперктиві, дозволить зменшити їх дозу.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. α2-макроглобулин в сыворотке и синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом / З. Коларов, Р. Стоилов, М. Балева [и др.] // Терапевтический архив. – 2000. – Т. 72, № 5. – С. 17–19.
2. α2-макроглобулин: структура, свойства и физиологическая роль / К. Н. Веремеенко, О. С. Семенюта, А. И. Кизим, К. А. Лобунец // Украинский биохимический журнал. – 1983. – Т. 55, № 2. – С. 218–233.
3. Абуладзе Г. В. Изучение эмоциональности крыс и мышей в поведенческих и фармакологических экспериментах методом «открытое поле» / Г. В. Абуладзе // Изв. АН СССР. Сер. биол. – 1983. – Т. 9, № 3. – С. 156–165.
4. Авдеев С. Н. Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные / С. Н. Авдеев // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 10. – С. 745–750.
5. Боровиков О. В. Эффективность терапии больных ХОБЛ с длительным курсовым применением карбоцистеина / О. В. Боровиков, Т. В. Сундатова, Р. А. Ханферян // 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 17.
6. Веремеенко К. Н. α2-макроглобулин: структура, физиологическая роль и клиническое значение / К. Н. Веремеенко, А. И. Кизим, В. Е. Досенко // Лабораторная диагностика. – 2000. – № 2. – С. 3–8.
7. Влияние ингибиторов плазмы крови на активность сериновых и цистеиновых протеиназ / Веремеенко [и др.] // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т. 70, № 6. – С. 35–42.
8. Влияние сальбена на реологические свойства бронхиального секрета / В. Ф. Маринин, И. М. Кахновский, Л. А. Сорокина [и др.] // Терапевтический архив. – 1998. – № 3. – С. 29–32.
9. Возможности комбинированной ингаляционной терапии тиотропия бромидом и беклометазона дипропионатом у больных тяжёлой хронической обструктивной болезнью лёгких / Е. А. Овчинникова, А. В. Жестков, В. В. Косарев, Л. В. Лимарева // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 68–73.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
11. Гриппи М. А. Патофизиология лёгких / Гриппи М. А. – Изд. 2-е, исправ. – М.: Бином, Х.: МТК-книга, 2005. – 304 с.
12. Громашевська Л. Л. „Середні молекули” як один з показників „метаболічної інтоксикації” в організмі / Л. Л. Громашевська // Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.
13. Емельянов А. В. Бронхолитическая терапия хронической обструктивной болезни лёгких стабильного течения / А. В. Емельянов // Пульмонология. – 2005. – № 5. – С. 115–121.
14. Запорожченко Б. С. Сучасні уявлення про патогенез гострого панкреатиту / Б. С. Запорожченко // Одесский медицинский журнал. – 1998. – № 1. – С. 66–69.
15. Значение определения средних молекул в моче при нормальной и осложнённой беременности и у новорожденных с гипоксией / С. О. Бурмистров, К. А. Габелова, А. А. Андреева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 6. – С. 10–12.
16. Значение среднемолекулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ишемической болезни сердца / Т. В. Копытова, Н. А. Добротина, Н. Н. Боровков [и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 18–21.
17. Иванова В. Н. Оценка эффективности лечения и прогнозирование течения синдрома эндогенной интоксикации у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.27 / В. Н. Иванова. – Ставрополь, 2001. – 18 с.
18. Изменение уровня нейромедиаторов и среднемолекулярных пептидов у больных с острыми отравлениями опийными наркотиками / Е. Д. Сыромятникова, Н. В. Федорова, К. К. Иляшенко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 10. – С. 16–17.
19. Карягина И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, б1-антитрипсина и б2-макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И. Ю. Карягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // Лабораторное дело. – 1990. – № 2. – С. 10–13.
20. Карякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений: обзор литературы / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
21. Карякина Е. В. Эндогенная интоксикация и нарушение метаболизма соединительной ткани у больных ревматоидным артритом (патогенетические механизмы, диагностика, лечение): автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук. – Саратов. – 1998. – 21 с.
22. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР-ХОЗЛ) / А. Г. Чучалин, А. С. Белевский, С. И. Овчаренко, И. А. Королева // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 19–27.
23. Кобылянский В. И. Методы исследования мукоцилиарной системы: возможности и перспективы / В. И. Кобылянский // Терапевтический архив. – 2001. – № 3. – С. 73–76.
24. Кобылянский В. И. Сравнительная оценка очистительной функции мукоцилиарной системы больных муковисцидозом и хроническим обструктивным бронхитом / В. И. Кобылянский // Клиническая медицина. – 2002. – № 8. – С. 36–38.
25. Ковалев Г. И. Взаимосвязь эндогенной интоксикации и иммунодепрессии в патогенезе черепно-мозговой травмы / Г. И. Ковалев, А. М. Томников, Г. Г. Музлаев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1995. – Т. 95, № 6. – С. 4–5.
26. Копьева Т. Н. Морфология мукоцилиарной транспортной системы при первичном хроническом необструктивном бронхите / Т. Н. Копьева, Г. В. Бармина, А. В. Свищев // Пульмонология. – 1992. – № 4. – С. 6–13.
27. Костина З. И. Новые аспекты саркоидоза органов дыхания / З. И. Костина, Л. А. Хоровская // Проблемы туберкулёза. – 1997. – № 1. – С. 50–52.
28. Кругликов Г. Г. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита / Г. Г. Кругликов, Б. Т. Величковский, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 16–19.
29. Кутманова А. З. Прогностическое значение определения функциональных форм α2-макроглобулина при вирусном гепатите В / А. З. Кутманова, Г. М. Боголюбова, Т. В. Антонова // Клиническая лабораторная диагностика. – 1992. – № 7 – 8. – С. 40–42.
30. Кухарчук О. Л. Вплив спленектомії на обмежений і необмежений протеоліз у плазмі крові і тканинах внутрішніх органів білих щурів / О. Л. Кухарчук, О. В. Кузнецова // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 1. – С. 96–98.
31. Лабораторная оценка тяжести аутоиммунного эндотоксикоза при беременности, осложненной гестозом / Л. А. Пестряева, Л. Н. Юрченко, Е. А. Шипицына [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 10. – С. 7.
32. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
33. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. – М.: OVPEE-АстраФармСервис, 2005. – 1408 с.
34. Лещенко И. В. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких / И. В. Лещенко, Н. А. Эсаулова // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 101–111.
35. Лифшиц Р. И. Среднемолекулярные пептиды крови как факторы модификации мембран эритроцитов при ожоговой болезни / Р. И. Лифшиц, С. Я. Сашенков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988. – Т. 106, № 12. – С. 666–668.
36. Макарова Н. П. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе / Н. П. Макарова, И. Н. Коничева // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 6. – С. 4–6.
37. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації. – К., 1998. – 43 с.
38. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ / Е. В. Арзамасцев, Т. А. Гуськова, И. В. Березовская [и др.] // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Редмедиум, 2000. – С. 18–24.
39. Микунис Р. И. Содержание в крови среднемолекулярных пептидов при сердечно-сосудистых заболеваниях / Р. И. Микунис, М. И. Векслер // Клиническая медицина. – 1990. – Т. 68., № 5. – С. 124–126.
40. Мукоактивная терапия / [Амелина Е. Л., Анаев Э. Х., Красовский С. А. и др.]; под ред. А. Г. Чучалина, А. С. Белевского. – М.: Издат. дом „Атмосфера”, 2006. – 128 с.
41. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем’якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.]. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
42. Опыт применения тиотропия бромида (Спирива) в течение 12 месяцев у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / А. Д. Комлев, А. И. Кузяев, В. Е. Кузенкова [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 107–112.
43. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга / В. К. Гусак, Э. Ц. Фисталь, И. И. Сперанский [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 36. – С. 10.
44. Очистка и некоторые свойства тиоактивируемого катепсина из больших полушарий головного мозга и мозжечка быка / В. А. Березин, В. И. Черная, А. Д. Рева, О. В. Смагина // Украинский биохимический журнал. – 1982. – №3. – С. 249–253.
45. Павленко О. Б. Стан перекисного окиснення ліпідів та протеїназ-інгібіторної системи у хворих на хронічний обструктивний бронхіт / О. Б. Павленко // Медичні перспективи. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 58–61.
46. Патент 1388808 SU Россия, G01N 33/50 Способ определения мукоцилиарной недостаточности у больных хроническими бронхолегочными заболеваниями / Чучалин А. Г., Колганова Н. А., Солопов В. Н., Чеглакова Т. А.; заявитель 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н. И. Пирогова. – № 3963122/28-14; заявл. 28.06.1985; опубл. 15.04.1988, Бюл. № 14.
47. Перцева Т. О. Корекція порушень протеїназ-інгібіторної системи у хворих на хронічний обструктивний бронхіт Т. О. Перцева, О. Б. Павленко, О. А. Лихолат // Медичні перспективи. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 58–60.
48. Пилипчук Н. С. О методике исследования мукоцилиарного клиренса у больных с воспалительными заболеваниями легких / Н. С. Пилипчук, И. В. Прохорова // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 7. – С. 49–51.
49. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів: Наказ МОЗ України від 28.10.2003 № 499 .
50. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Пульмонологія”: Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128.
51. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / [Трахтенберг И. М., Сова Р. Е., Шефтель В. О., Оникиенко Ф. А.]. – М.: Медицина, 1991. – 208 с.
52. Пюшель Е. Мукоцилиарный транспорт в носу и бронхах здоровых людей / Е. Пюшель, Ф. Ауг, Н. Цам // Содержимое бронхов при хроническом бронхите. – Л., 1981. – С. 76–81.
53. Рейс Б. А. Выделение токсичного полипептида средней молекулярной массы при экспериментальном разлитом перитоните / Б. А. Рейс, Л. В. Полуэктов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1983. – № 7. – С. 128–130.
54. Респираторная медицина. В 2 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.
55. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний / Рябов Г. А. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
56. Савченко В. М. Стандартизація діагностичного процесу у хворих на хронічний обструктивний бронхіт на етапі відновлювального лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.27 „пульмонологія” / В.М. Савченко. – Ялта, 2003. – 42 с.
57. Савченко В. М. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных с хроническими необструктивными и обструктивными болезнями лёгких / В. М. Савченко // Украинский пульмонологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 46–49.
58. Синопальников А. И. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания / А. И. Синопальников, И. Л. Клячкина // Российские медицинские вести. – 1997. – Т. 2, № 4. – С. 9–18.
59. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: методические рекомендации / Н. И. Габриэлян, Э. Р. Левицкий, А. А. Дмитриев [и др.]. – Москва, 1985. – 20 с.
60. Сологуб Л. І. Протеази клітин та їх функції / Л. І. Сологуб, І. С. Пашковська, Г. Л. Антоняк. – К.: Наук. думка, 1992. – 195 с.
61. Солопов В. Н. Мукоцилиарный транспорт при хроническом бронхите / В. Н. Солопов, И. В. Луничкина // Советская медицина. – 1987. – № 10. – С. 3–5.
62. Солопов В. Н. Развитие представлений о системе мукоцилиарного транспорта / В. Н. Солопов // Терапевтический архив. – 1989. – № 3. – С. 58–62.
63. Состояние мерцательного эпителия бронхов и мукоцилиарного транспорта при хроническом бронхите на фоне длительного курения / Ю. Н. Касаткин, А. И. Иванов, Н. Ю. Выренкова [и др.] // Клиническая медицина. – 1991. – № 5. – С. 50–52.
64. Сравнительная оценка радиоаэрозольного исследования мукоцилиарной системы с другими методами in vivo и in vitro (по данным собственных исследований и литературы) / В. И. Кобылянский, А. Н. Кокосов, А. В. Артюшкин, Е. А. Сишкова // Актуальные вопросы медицинской радиологии. – СПб.: 1998. – 79 с.
65. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / О. В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2001. – 527 с.
66. Сыромятникова Е. Д. Лабораторная оценка уровня эндогенной интоксикации при остром панкреатите / Е. Д. Сыромятникова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 10. – С. 15–16.
67. Ткаченко Ю. Я. Влияние ультрафиолетового облучения крови и гемосорбции на биохимические признаки эндогенной интоксикации у больных астмой / Ю. Я. Ткаченко // Лікувальна справа. – 1999. – № 4. – С. 121–124.
68. Фараджева Н. А. Антиоксидантный эффект лазерного излучения при хроническом бронхите / Н. А. Фараджева // Проблемы туберкулёза. – 2001. – № 3. – С. 62–64.
69. Фещенко Ю. И. Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита / Ю. И. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 7–13.
70. Фещенко Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких / Ю. И. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 5–10.
71. Фещенко Ю. И. Фармакотерапия хронических обструктивных заболеваний легких / Ю. И. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2002. – № 2. – С. 5–9.
72. Фещенко Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горовенко – К.: Морион, 2002. – 79 с.
73. Фещенко Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких: проблемные вопросы / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України. – 2005. – №110.
74. Фещенко Ю. И. Хронический обструктивный бронхит / Ю. И. Фещенко, С. С. Солдатченко // Крымский медицинский формуляр. – 2003. – № 3. – С. 4–96.
75. Фещенко Ю. И. Хронический обструктивный бронхит / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Лікування та діагностика. – 1998. – № 3. – С. 27–31.
76. Фещенко Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких / Ю. И. Фещенко, С. С. Солдатченко // Крымский медицинский формуляр. – 2006. – № 10. – С. 4–96.
77. Функционально-морфологическое исследование мукоцилиарной системы на этапах болезни у больных хроническим бронхитом / В. И. Кобылянский, А. Н. Кокосов, Д. Н. Чернякова [и др.] // Терапевтический архив. – 1997. – № 3. – С. 12–16.
78. Чаленко В. В. Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии / В. В. Чаленко // Патологическая физиология. – 1991. – № 4. – С. 13–14.
79. Чаленко В. В. Эндогенная интоксикация в хирургии / В. В. Чаленко, Ф. Х. Кутушев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1990. – № 4. – С. 3–8.
80. Черняев А. Л. Некоторые вопросы патогенеза и патологической анатомии бронхиальной астмы / А. Л. Черняев // Архив патологии. – 1998. – № 2. – С. 63–69.
81. Чучалин А. Г. Диагностическая программа исследования мукоцилиарного транспорта у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / А. Г. Чучалин, В. Н. Солопов, Н. А. Колганова // Проблемы туберкулеза. – 1988. – № 8. – С. 13–16.
82. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни лёгких / Чучалин А. Г. – М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», 1999. – 512 с.
83. Шепилова Ж. И. Диагностическое значение определения средних молекул при некоторых деструктивных патологических процессах / Ж. И. Шепилова, С. О. Балякин // Лабораторное дело. – 1984. – № 9. – С. 546.
84. Шутов А. М. Оценка детоксикационной функции почек по клиренсу средних молекул / А. М. Шутов, П. А. Прокаева, С. В. Железнякова // Клиническая лабораторная диагностика. – 1996. – № 6. – С. 28–30.
85. Юдіна Л. В. Запалення як основна патогенетична ланка хронічного обструктивного бронхіту / Л. В. Юдіна // Здоров'я України. – 2004. – № 20 (105). – С. 5.
86. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб: ВМедА, 2002. – 266 с.
87. Ячник А. І. Роль і місце N-ацетилцистеїну в лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень середньотяжкого і тяжкого перебігу / А. І. Ячник // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 17–20.
88. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis / M. Elkins, M. Robinson, B. Rose [et al.] – The new England journal of medicine. – 2006. – Vol. 354, № 3. – P. 229–240.
89. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease / R. Casaburi, D. A. Mahler, P. W. Jones [et al.] // European respiratory journal. – 2002. – Vol. 19 – P. 217–224.
90. Acute and long-term amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. A rational approach to cystic fibrosis therapy / E. App, M. King, R. Helfesrieder [et al.] // American review of respiratory disease. – 1990. – Vol. 141. – P. 605–612.
91. Aerosol penetration and mucociliary transport in the healthy human lung: effect of low serum theophylline levels / E. Cotromanes, T. R. Gerrity, C. S. Garrard [et al.] // Chest. – 1985. – Vol. 88. – P. 194–200.
92. Aerosol therapy with Sch 1000: short-term mucociliary clearance in normal and bronchitic subjects and toxicology in normal subjects / R. E. Ruffin, R. K. Wolff, M. B. Dolovich [et al.] // Chest. – 1978. – Vol. 73. – P. 501–506.
93. Allegra L. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial / L. Allegra, C. I. Cordaro, C. Crassi // Respiration. – 1996. – Vol. 6, № 3. – P. 174–180.
94. Aminophylline **and** mucociliary clearance in patients with irreversible airflow limitation / M. G. Pearson, D. Ahmad, M. J. Chamberlain [et al.] // British journal of clinical pharmacology. – 1985. – Vol. 20. – P. 688–690.
95. An in vitro model to study effects of airbone pollutants on human mucociliary activity / H. Riechelmann, K. Kienast, J. Schellenberg, W. N. Maum // Rinology. – 1994. – Vol. 32. – P. 105–108.
96. Antileukoprotease, its role in the human lung / J. A. Kramps, L. N. Willems, C. Franken, J. H. Dijkman // Biological chemistry Hoppe-Seyler. – 1988. – Vol. 369. – P. 83–87.
97. Anto J. M. Chronic obstructive pulmonary disease / J. M.Anto, P. Vermeire, J. Sunyer // Respiratory Epidemiology in Europe. – Oxford: Pergamon Press, 2000. – Vol. 5. – P. 1–22.
98. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // European respiratory journal. – 2003. – Vol. 22. – P. 672–688.
99. Barnes P. J. COPD: current therapeutic interventions and future approaches / P. J. Barnes, R. A. Stockley // European respiratory journal. – 2005. – Vol. 25. – P. 1084–1106.
100. Barnes P. J. Managing chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes – London: Science press, 2000.– 80 p.
101. Barnes P. J. The pharmacological properties of **tiotropium** / P. J. Barnes // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 63–66.
102. Blanc P. D. Epidemiology and costs of COPD / P. D. Blanc, J. R. Balmes // European respiratory journal. – 2006. – Vol. 28. – P. 1290.
103. Camner P. Increased mucociliary transport by adrenergic stimulation / P. Camner, K. Strandberg, K. Philipson // Archives of environmental and occupation health. – 1976. – Vol. 39. – P. 79–82.
104. C**arbocisteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Yasuda, M. Yamaya, T. Sasaki [et al.] //** Journal of american geriatric society. – 2006. – Vol. 54. – P. 378–380.
105. Chen J. C. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Chen, D. M. Mannino // Current opinion in pulmonary medicine. – 1999. – Vol. 5. – P. 93–99.
106. Chung K. F. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity and tissue repair and destruction / K. F. Chung, I. M. Adcock // European respiratory journal. – 2008. – Vol. 31. – P. 1334–1356.
107. Ciliary beat frequency in human bronchi and bronchioles / C. Clary-Meinesz, N. Mouroux, P. Houitorel [et al.] // Chest. – 1997. – Vol. 111. – P. 692–697.
108. Ciliary beat frequency of biopsy samples taken from normal person and patients with various lung diseases / N. Konietzko, N. A. Nakhosteen, W. Mizera [et al.] // Chest. – 1981. – Vol. 80. – P. 855–857.
109. Clearance of lung secretions in patients with chronic bronchitis: effect of terbutaline and ipratropium bromide aerosols / D. Pavia, J. R. Bateman, N. F. Sheahan, S. W. Clarke // European journal of respiratory disease. – 1980. – Vol. 61. – P. 245–253.
110. Cole P. Pathophysiology and treatment of airway mucociliary clearance. A moving tale / P. Cole // Minerva anestesiology. – 2001. – Vol. 67, № 4. – P. 206–209.
111. Comparison of nasal and bronchial mucociliary clearance in young non-smokers / E. Puchelle, F. Aug, J. M. Zahm, A. Bertrand // Clinical science. – 1982. – Vol. 62, № 1. – P. 13–16.
112. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in mеn / E. Puchelle, F. Aug, Q. T. Pham, A. Bertrand // Acta Otolaryngologica. – 1981. – Vol. 91, № 3-4. – P. 297–303.
113. Daviskas E. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway / E. Daviskas, S. Anderson // Journal of aerosol medicine. – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 100–109.
114. Daviskas E. Inhaled mannitol changes the sputum properties in asthmatics with mucus hypersecretion / E. Daviskas, S. D. Anderson, I. H. Young // Respirology. – 2007. – Vol. 12. – P. 683–691.
115. Definition, epidemiology and natural history of COPD / G. Viegi, F. Pistelli, D. Sherrill [et al.] // European respiratory journal. – 2007. – Vol. 30. – P. 993–1013.
116. Does a в2-stimulator really facilitate mucociliary transport in the human lungs in vivo? A study with procaterol / T. Isawa, T. Teshima, T. Hirano [et al.] // American review of respiratory disease. – 1990. – Vol. 141. – P. 715–720.
117. Effect of amiloride on human bronchial ciliary activity in vitro / G. Di Benedetto, M. Lopez-Vidriero, L. Carratu [et al.] // Respiration. – 1990. – Vol. 57. – P. 37–39.
118. Effect of aromatics on lung mucociliary clearance in patients with chronic airways obstruction / A. Hasani, D. Pavia, N. Toms [et al.] // Journal alternative and complementary medicine. – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 243–249.
119. Effect of atropine on sputum production / M. T. Lopez-Vidriego, **J. Costello, T. J. Clark** [**et al.] // Thorax**. – 1975. – Vol. 30. – P. 543–547.
120. Effect of biochemical components on rheologic properties of nasal mucus in chronic sinusitis / Y. Majima, T. Harada, T. Shimizu [et al.] // American journal respiratory and critical care medicine. – 1999. – Vol. 160, № 2. – P. 421–426.
121. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study / J. P. Zheng, J. Kang, S. G. Huang [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371, № 9629. – P. 2013–2018.
122. Effect of four weeks high dose ipratropium bromide treatment on lung mucociliary clearance / R. G. Taylor, D. Pavia, J. E. Agnew [et al.] // Thorax. – 1986. – Vol. 41. – P. 295–300.
123. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis / **M. Robinson, J. A.Regnis, D. L. Bailey** [**et al.] //** American journal of respiratory and critical care medicine. – 1996. – Vol. 153, № 5. – P. 1503–1509.
124. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis / **M. Robinson, A. L. Hemming, J. A. Regnis** [**et al.] //** Thorax. – 1997. – Vol. 52. – P. 900–903.
125. Effect of inhaled ipratropium bromide on tracheal mucociliary transport in bronchial asthma / J. A. Bell, B. M. Bluestein, I. Danta, A. Wanner // Mount sinai journal of medicine. – 1984. – Vol. 51. – P. 215–217.
126. **Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis / J. Tamaoki, A. Chiyotani, E. Tagaya [et al.] // Thorax. – 1994. – Vol. 49. – P. 545–548.**
127. Effect of N-acetylcysteine in subjects with slow pulmonary mucociliary clearance / T. Todisco, R. Polidori, F. Rossi [et al.] // European journal of respiratory disease. – 1985. – Vol. 66, Suppl. 139. – P. 136–141.
128. Effect of oral antibiotics on lung mucociliary clearance during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / A. Hasani, D. Pavia, S. Rotondetto [et al.] // Respiratory medicine. – 1998. – Vol. 92, № 3. – P. 442–447.
129. Effect of oral N-acetylcysteine on mucus clearance / A. B. Millar, D. Pavia, J. E. Agnew [et al.] // British journal of diseases of the chest. – 1985. – Vol. 79. – P. 262–266.
130. Effect of serine protease inhibitors on the radiation-indused apoptosis in thymocytes and lіmphoma cells / T. Shimokawa, Y. Fukuda, H. Ohyama, T. Yamada // Biochemistry. – 1996. – Vol. 151, № 8. – P. 216–218.
131. Effects of drugs on mucus clearance / E. Houtmeyers, R. Gosselink, G. Gayan-Ramirez, M. Decramer // European respiratory journal. – 1999. – № 14. – P. 452–467.
132. Electrophoretic and spectroscopic analyses of equine б2-macroglobulin with cleavage of the thiol ester by methylamine / A. Motoshima, M. Sera, T. Funakoshi [et al.] // Acta biochimica and biophysica. – 1988. – Vol. 262, № 2. – P. 517–524.
133. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K. R. Chapman, D. M. Mannino, J. B. Soriano [et al.] // European respiratory journal. – 2006. – Vol. 27. – P. 188–207.
134. Evidence for inactivation of cysteine proteases by reactive carbonyls via glycation of active site thiols / J. Zeng, R. A. Dunlop, K. J. Rodgers, M. J. Davies // The biochemical journal. – 2006. – Vol. 398, № 2. – P. 197–206.
135. Factors affecting tracheobronchial mucociliary transport / M. Lippmann, R. Albert, D. Yeates [et al.] // Inhaled particules. – 1975. – № 4. – P. 305–319.
136. Fazio F. Beclomethasone dipropionate does not affect mucociliary clearance in patients with chronic obstructive lung disease // F. Fazio, C. Lafortuna // Respiration. – 1986. – Vol. 50. – P. 62–65.
137. Figarella C. Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens. Activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid activation of human trypsinogen 1 / C. Figarella, B. Miszczuk-Jamska, A. J. Barret // Biological chemistry Hoppe-Seyer. – 1988. – Vol. 369. – P. 293–298.
138. Fischer. B. Neutrophil Elastase induces MUC5AC messenger RNA expression by an oxidant-dependent mechanism / B. Fischer, J. Voynow // Chest. –2000. – Vol. 117, № 5, Suppl. 1. – P. 317–320.
139. Foster W. M. Mucociliary transport and cough in humans / W. M. Foster // Pulmonary pharmacology and therapeutics. – 2002. – Vol. 15. – P. 277–282.
140. Gamsu G. Clearance of tantalum from airways of different caliber in man evaluated by a roentgenographic method / G. Gamsu, R. M. Weintuanb, S. A. Nadel // American review of respiratory disease. – 1973. – Vol. 107. – P. 224–241.
141. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Workshop. – Executive summary. – Updated 2007.
142. Goodman R. M. Effects of S-carboxymethylcysteine on tracheal mucus velocity / R. M. Goodman, B. M. Yergin, M. A. Sackner // Chest. – 1978. – Vol. 74. – P. 615–618.
143. Hogg J. C. Chronic obstructive pulmonary disease c 2: Pathology and biochemistry of emphysema / J. C. Hogg, R. M. Senior // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 830–834.
144. Imaging of the airways by bronchoscintigraphy for the study of mucociliary clearance / S. Groth, J. Mortensen, P. Lange [et al.] // Thorax. – 1988. – Vol. 43. – P. 360–365.
145. Influence of ambroxol on tracheo-bronchial clearance in simple chronic bronchitis / C. H. Ericsson, J.J Uhasz, B. Mossberg [et al.] // European journal of respiratory disease. – 1987. – Vol. 70. – P. 163–170.
146. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects **/ E. Daviskas, S. D. Anderson, I. Gonda [et al.] //** European respiratory journal. – 1996. – Vol. 9. – P. 725–732.
147. **Inhaled mannitol for the treatment of mucociliary dysfunction in patients with bronchiectasis: effect on lung function, health status and sputum / E. Daviskas, S. D. Anderson, K. Gomes [et al.] // Respirology. – 2005. – Vol. 10. – P. 46–56.**
148. Kellerman D. J. A new class of medication targeted at improves mucociliary clearance / D. J. Kellerman // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 201–205.
149. King M. Experimental models for studying mucociliary clearance / M. King // European respiratory journal. – 1998. – Vol. 11. – P. 222–228.
150. King M. Measurement of mucociliary clearance using animals models / M. King // Giornale italiano delle malattie del torace. – 1984. – Vol. 38. – P. 19–23.
151. Lafortuna C. L. Acute effect of inhaled salbutamol on mucociliary clearance in health and chronic bronchitis / C. L. Lafortuna, F. Fazio // Respiration. – 1984. – Vol. 45. – P. 111–123.
152. Lung mucociliary clearance / J. Mortensen, P. Lange, N. Jorgen, S. Groth // European journal of nuclear medicine. – 1994. – Vol. 21. – P. 953–961.
153. Machall J. Acute pancreatitis. A review with emphasis on new development / J. Machall // Archives of internal medicine. – 1993. – Vol. 153, № 10. – P. 1185–1198.
154. Maciewicz R. A. Studies on the activation mechanism for the precursor to cathepsin L / R. A. Maciewicz, J. Wardale, D. J. Etheringyon // Biochemical society transaction. – 1988. – Vol. 16, № 6. – P. 1056–1057.
155. Majima Y. Mucoactive medications and airway disease / Y. Majima // Paediatric respiratory review. – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 104–109.
156. Miyata T. Novel approach to respiratory pharmacology – pharmacological basis of cough, sputum and airway clearance / T. Miyata // Yakugaku Zasshi. – 2003. – Vol. 123. – P. 987–1006.
157. Mucociliary and long-term particle clearance in the airways of healthy nonsmoker subjects / W. Mцller, K. Hдussinger, R. Winkler-Heil [et al.] // Journal of applied physiology. – 2004. – Vol. 97, № 6. – P. 2200–2206.
158. Mucociliary clearance in COPD can be increased by both a D2/beta2 and a standard beta2 agonists / **A. Hasani, N. Toms, J. Agnew** [et al.] // Respiratory medicine. – 2005. – Vol. 99, № 2. – P. 145–151.
159. Mucociliary clearance in early simple chronic bronchitis / H. Dirksen, F. Hermansen, S. Groth, F. Molgaard // European journal of respiratory disease. – 1987. – Vol. 71, Suppl. 153. – P. 145–149.
160. Mucus clearance from the airways in chronic bronchitis – smokers and ex-smokers / J. E. Agnew, F. Little, D. Pavia, S. W. Clarke // Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire. – 1982. – Vol. 18, № 3. – P. 473–484.
161. Murray C. J. L. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study / C. J. L. Murray, A. D. Lopez // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1498–1504.
162. Ndour C. T. Modulating effect of mucoregulating drugs on the attachment of Haemophilus influenzae / C. T. Ndour, K. Ahmed, T. Nakagawa // Microbial pathogenesis. – 2001. – Vol. 30, № 3. – P. 121–127.
163. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis / A. Graham, A. Hasani, E. Alton [et al.] // European respiratory journal. – 1993. – Vol. 6. – P. 1243–1248.
164. No demonstrable effect of **S-carboxymethylcysteine on clearance of secretions from the human lung / M. L. Thomson, D. Pavia, S. J. Jones, T. A. McQuiston // Thorax. – 1975. – Vol. 30. – P. 669–673.**
165. Osmotic stimuli increase clearance of mucus in patients with mucociliary dysfunction / E. Daviskas, M. Robinson, S. D. Anderson, P. T. Bye // Journal of aerosol medicine. – 2002. – Vol. 15, № 3. – P. 331–341.
166. Pauwels R. A. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / R. A. Pauwels, K. F. Rabe // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 613–620.
167. Pavia D. Enhanced clearance of secretions from the human lung after the administration of hypertonic saline aerosol / D. Pavia, M. L. Thomson, S. W. Clarke // American review of respiratory disease. – 1978. – Vol. 117, № 2. – P. 199–203.
168. Peripheral airways mucus clearance in stable asthma is improved by oral corticosteroid therapy / J. Agnew, J. Bateman, D. Pavia, S. Clarke // Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire. – 1984. – **Vol. 20.** – **P. 295–301.**
169. Poole P. J. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review / P. J. Poole, P. N. Black // British medical journal. – 2001. – Vol. 322. – P. 1271–1274.
170. Poole P. J. Role of mucolytics in the management of COPD / P. J. Poole // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 123–128.
171. Protein mеasurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosenbrough, A. L. Farr [et al.] // Journal of biological chemistry. – 1951. – Vol. 193. – P. 265–269.
172. Puchelle E. Airway mucus in cystic fibrosis / E. Puchelle, O. Bajolet, M. Abely // Paediatric respiratory review. – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 115–119.
173. Puchelle E. Methods of studying mucociliary function / E. Puchelle, J. M. Zahm, F. Aug // Presse medicale. – 1988. – Vol. 17, № 10. – P. 479–484.
174. Puchelle E. Mucociliary frequency of frog palate epithelium / E. Puchelle, J. M. Zahm, P. Sadoul // American journal of physiology. – 1982. – Vol. 242, № 1. – P. 31–35.
175. Puchelle E. Rheological properties controlling mucociliary frequency and respiratory mucus transport / E. Puchelle, J. M. Zahm, D. Quemada // Biorheology. – 1987. – Vol. 24, № 6. – P.557–563.
176. Regional impairment of mucociliary clearance in chronic obstructive pulmonary disease / G. C. Smaldone, W. M. Foster, T. G. O’Riordan [et al.] // Chest. – 1993. – Vol. 103. – P. 1390–1396.
177. Regulation of mucociliary clearance in health and disease / E. Houtmeyers, R. Gosselink, G. Gayan-Ramirez, M. Decramer // European respiratory journal. – 1999. – Vol. 13. – P. 1177–1188.
178. Relationship between bronchial reversibility and tracheobronchial clearance in patients with chronic bronchitis / M. Moretti, M. T. Lopez-Vidriego, D. Pavia, S. W. Clarke // Thorax. – 1997. – Vol. 52. – P. 176–180.
179. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I **/ M. King, B. Dasgupta, R. Tomkiewicz [et al.] //** American journal of respiratory and critical care medicine. – 1997. – Vol. 156, № 1. – P. 173–177.
180. Rogers D. F. Mucociliary dysfunction in COPD: effect of current pharmacotherapeutic options / D. F. Rogers // Pulmonary pharmacology and therapeutics. – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 1–8.
181. **Rogers D. F. Treatment of airway mucus hypersecretion / D. F. Rogers, P. J. Barnes // Annals of medicine. – 2006. – Vol. 38. – P. 116–125.**
182. Role of the physiochemical properties of mucus in the protection of the respiratory epithelium / **S. Girod, J. M. Zahm, C. Plotkowski** [**et al.] //** European respiratory journal. – 1992. – Vol. 5. – P. 477–487.
183. **Rubin B. K. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents / B. K. Rubin // Respiratory care. – 2002. – Vol. 47. – P. 818–822.**
184. Rytilд P. H. Safety of sputum induction in chronic obstructive pulmonary disease / P. H. Rytilд, A. E. Lindqvist, L. A. Laitinen // European respiratory journal. – 2000. – Vol. 15. – P. 1116–1119.
185. **S-carboxymethylcysteine in the fluidification of sputum and treatment of chronic airway obstruction / G. F. Edwards, A. K. Steel, J. K. Scott, J. W. Jordan //** Chest. – 1976. – Vol. 70. – P. 506–513.
186. S-carboxymethylcysteine normalizes airway responsiveness in sensitized and challenged mice / K. Takeda, N. Miyahara, T. Kodama [et al.] // European respiratory journal. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 577–585.
187. Schans C. P. Airway clearance: assessment of techniques / C. P. Schans // Paediatric respiratory review. – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 110–114.
188. Schroeder K. Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults / K. Schroeder, T. Fahey // British medical journal. – 2002. – Vol. 324. – P. 1–6.
189. Shale D. J. Mucus hypersecretion: a common symptom, a common mechanism? / D. J. Shale, A. A. Ionesku // European respiratory journal. – 2004. – Vol. 23. – P. 797–798.
190. Somand H. Tiotropium: a bronchodilatator for chronic obstructive pulmonary disease / H. Somand, T. L. Remington // The annals of pharmacotherapy. 2005 – Vol. 39, № 9. – P. 1467–1475.
191. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper / B. R. Celli, W. MacNee, A. Agusti [et al.] // European respiratory journal. – 2004. – Vol. 23, № 6. – P. 932–946.
192. Steventon G. B. The sulphoxidation of S-carboxymethyl-L-cysteine in COPD / G. B. Steventon, S. C. Mitchell // European respiratory journal. – 2006. – Vol. 27, № 4. – P. 865–866.
193. Sullivan S. D. The economic burden of COPD / S. D. Sullivan, S. D. Ramsey, T. A. Lee // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 5–9.
194. **Svartengren M.** Long-term clearance from small airways decreases with age / **M. Svartengren, R. Falk, K. Philipson //** European respiratory journal. – 2005. – Vol. 26. – P. 609–615.
195. Tatsumi K. C**arbocisteine improves quality of life in patients with** chronic obstructive pulmonary disease / K. Tatsumi, Y. Fukuchi // Journal of american geriatric society. – 2007. – Vol. 55. – P. 1884–1886.
196. **The effect of in**haled tiotropium bromide **on lung mucociliary clearance in** patients with COPD/ **A. Hasani, N. Toms, J. Agnew** [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 1726–1734.
197. **The effect of** oral aminophylline on lung mucociliary clearance in mеn / P. P. Sutton, D. Pavia, J. R. Bateman, S. W. Clarke] // Chest. – 1981. – Vol. 80, Suppl. 6. – P. 889–892.
198. The effect of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of Moraxella catarrhalis to human pharyngeal epithelial cells / C. H. Zheng, K. Ahmed, N. Rikitomi [et al.] // Microbiology and immunology. – 1999. – Vol. 43, № 2. – P. 107–113.
199. The effects of corticosteroids on mucous glycoprotein secretion from human airways in vitro / Z. Marom, J. Shelhamer, D. Alling, M. Kaliner // American review of respiratory disease. – 1984. – Vol. 129. – P. 62–65.
200. The frog palate for studying mucus transport velocity and mucociliary frequency / E. Puchelle, J. M. Tournier, A. Petit [et al.] // European journal of respiratory disease. – 1983. – Vol. 64, Suppl. 128. – P. 293–303.
201. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population / P. Stang, E. Lydick, C. Silberman [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 117, Suppl. 2. – P. 354–359.
202. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / R. G. Barr, J. Bourbeau, C. A. Camargo, F. S. F. Ram // Thorax. – 2006. – Vol. 61, № 10. – P. 854–862.
203. Voynow J. A. What does mucin have to do with lung disease? / J. A. Voynow // Paediatric respiratory review. – 2002. – Vol. 3, №2. – P. 98–103.
204. Wanner A. Mucociliary clearance in the airways / A. Wanner, M. Salathe, T. G. O’Riordan // American journal respiratory and critical care medicine. – 1996. – Vol. 154. – P. 1868–1902.
205. **Wills P.L. The ciliary transportability of sputum is slow on the mucus depleted bovine trachea / P. L. Wills, M. J. Suarez, A. Rutman // Respiratory critical care medicine. – 1995. – Vol. 151. – P. 1255–1258.**
206. **Yager J. Human ciliary beat frequency at three levels of the tracheobronchial tree / J. Yager, H. Ellman, M. Dulfano // American review of respiratory disease. – 1980. – Vol. 121. – P. 661–665.**
207. **Yeates D. B. Effect of orally administered orciprenaline on tracheobronchial mucociliary clearance / D. B. Yeates, D. M. Spektor, B. R. Pitt //** European journal of respiratory disease. – 1986. – Vol. 69. – P. 100–108.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>