

ОЦЕНКА СПЕКТРА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ*Л.А. Безруков, Н.К. Богуцкая, В.Д. Сорохан, Н.Н. Гарас*

Резюме. Гиперчувствительность к 18 аэроаллергенам по данным кожных прик-тестов и содержанию специфических IgE сыворотки крови изучена у 35 детей с круглогодичным аллергическим ринитом, 18 из которых болели и бронхиальной астмой. Наиболее значимой была сенсibilизация к клещам домашней пыли *D.pteronysinus* и/или *D.farinae*, менее - к эпидермальным аллергенам домашних животных, и низкой - к плесневым грибкам. Полисенсibilизация выявлена у более половины пациентов с аллергическим ринитом. При сопутствующей бронхиальной астме у детей выявлена более существенная сенсibilизация к аллергену Тимофеевки.

Ключевые слова: аллергический ринит, специфический IgE, кожный прик-тест, дети.

ESTIMATION OF THE SPECTRUM OF SENSITIZATION IN CHILDREN OF SCHOOL AGE WITH PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS*L.O. Bezrukov, N.K. Bogutska, V.D. Sorokhan, M.N. Haras*

Abstract. Hypersensitivity to 18 aeroallergens according to skin prick tests and the specific IgE serum content has been studied in 35 children with perennial allergic rhinitis, 18 of whom had comorbidity with bronchial asthma. Sensitization to house dust mites *D.pteronysinus* and/or *D.farinae* was the most significant, less significant - to pet epidermal allergens, and low hypersensitivity was established to mold fungi. Polysensitization was found in more than half of the patients with allergic rhinitis. In children with concomitant bronchial asthma more essential sensitization to timothy allergen was found.

Key words: allergic rhinitis, specific IgE, skin prick test, children.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 4 (60). – P. 146-149

Надійшла до редакції 16.09.2011 року

© Л.О. Безруков, Н.К. Богуцкая, М.Н. Гарас, 2011

УДК 616.248-053.2

*Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Є.П. Ортеменка***ПОКАЗНИКИ МІКРОБІЦИДНОЇ АКТИВНОСТІ ГРАНУЛОЦИТІВ І МАКРОФАГІВ МОКРОТИННЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проведене комплексне поглиблене клінічно-параклінічне дослідження 116 хворих на бронхіальну астму школярів і 16 їх здорових однолітків, на підставі якого встановлене статистично значиме зниження здатності нейтрофілів і макрофагів мокротиння до фагоцитозу на фоні захворювання. Показана роль даних

ефекторних клітин у формуванні гіперчутливості і гіперреактивності бронхів до прямих і непрямих неспецифічних стимулів, а також у перебігу пізньої фази алергічного запального процесу.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, нейтрофіли і макрофаги мокротиння

Вступ. Згідно із сучасними поглядами, найбільш значимими патофізіологічними компонентами бронхіальної астми (БА) виступають хронічне запалення дихальних шляхів та асоційовані з ним гіперреактивність бронхів з їх зворотною обструкцією у відповідь на впливи провокувальних чинників [1].

Упродовж останньої декади завдяки широкому впровадженню в практику цитологічного дослі-

дження мокротиння, отриманого неінвазивним шляхом індукції аерозолями гіпертонічних розчинів натрію хлориду [2], парадигма відносно провідної ролі еозинофільних гранулоцитів у розвитку БА значно похитнулася [3]. Показано, що в розвитку запальної відповіді дихальних шляхів (ДШ) при БА беруть участь різноманітні клітини, а саме еозинофільні та нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити, повні клітини, епітеліоцити та макро-

© Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Є.П. Ортеменка, 2011

фаги [1,3,4]. Особливо пильна увага дослідників наразі сконцентрована на вивченні участі нейтрофілів і альвеолярних макрофагів у реалізації хронічного запалення ДШ при БА [2,5].

Альвеолярні макрофаги – домінуючі імунні ефекторні клітини легеневих альвеол та бронхіального дерева, котрі відповідають за активацію запальної відповіді, спрямованої на елімінацію чужорідних агентів (мікроорганізмів, токсинів, антигенів). Водночас вони володіють здатністю пригнічувати надмірну запальну відповідь, що відобразилося у визначенні їх як «важливих, але таємних диригентів у симфонії астми» [5]. У здорових людей частка альвеолярних макрофагів у бронхіальному секреті сягає більше 80%. При БА відсоток макрофагів зменшується за рахунок витіснення їх іншими клітинами запалення, що, разом з тим, не зменшує їх ролі у реалізації запальної відповіді завдяки притаманній потужній метаболічній активності за рахунок секреції медіаторів, метаболітів «оксидативного вибуху», похідних арахідонової кислоти та інших цитокінів [6].

Нейтрофіли представлені в найбільшій кількості відносно інших клітин запалення в циркулюючій крові та в тканинах, особливо в легенях. Такий тканинний резервуар нейтрофілів дозволяє швидко за потреби їх залучати у відповідь на провокуючі чинники. Одними з перших нейтрофільні гранулоцити рекрутуються в дихальні шляхи після впливу алергенів або інших пошкоджувальних чинників [6,7].

Наразі роль альвеолярних макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів у запальній відповіді при БА, в цілому, визнається, проте механізми реалізації їх прозапальної дії та участь у основних патогенетичних ланках БА (гіперреактивності ДШ, їх ремоделювання) залишаються дискусійними [2, 5, 8, 9]. Водночас все частіше публікуються дані щодо синергічної дії цих клітин у запальній відповіді бронхів при БА, незважаючи на різні функціональні механізми [5-7].

Зокрема, наголошується роль альвеолярних макрофагів [10] та нейтрофілів [7, 10] у процесі структурних змін ДШ, тобто їх ремоделювання, котре, у свою чергу, повсякчас зумовлює зменшення гіперсприйнятливості бронхів. Водночас зниження бронхіальної гіперреактивності в таких випадках відносять до захисного механізму, котрий запобігає миттєвій та потужній, а в частині випадків – фатальній для хворих, бронхообструкції у відповідь на мінімальні концентрації провокувального чинника. Проте в інших дослідженнях доведений взаємозв'язок функціональної здатності альвеолярних макрофагів [3, 10, 11] і нейтрофілів [2, 7, 12] зі зниженням функціональної здатності легень та зростанням ознак бронхіальної гіперреактивності.

Особливу увагу приділяють нейтрофільному запаленню ДШ і змінній функціональній здатності альвеолярних макрофагів при тяжкому та резистентному до стандартної протизапальної терапії глюкокортикостероїдами фенотипах БА [2, 10, 13].

Слід відзначити обмеженість оприлюднених даних щодо асоціації метаболічної активності нейтрофілів і альвеолярних макрофагів із клінічними проявами БА у хворих [7, 9], особливо в дитячій популяції, оскільки більшість досліджень у даному напрямку представлена експериментальними даними [5, 8, 11, 13].

Мета дослідження. Вивчити показники фагоцитарної активності макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів мокротиння та їх взаємозв'язок із гіперсприйнятливістю ДШ у хворих на БА дітей шкільного віку для оптимізації індивідуалізованого лікування даної патології.

Матеріал і методи. На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ №1 м. Чернівці обстежено 116 дітей шкільного віку, хворих на БА, серед яких частина хлопчиків становила 76 дітей (65,5%), а дівчаток – 40 (34,5%). Середній вік пацієнтів дорівнював 11,6 року. У сільській місцевості проживали 76 дітей (65,5%).

За результатами клінічного обстеження атопічну форму захворювання діагностовано у 68 пацієнтів (58,6%), змішану – у 48 (41,4%). Інтермітуючий перебіг БА зареєстровано у 22 дітей (19%), а персистувальний – у 94 хворих (81%). Усі обстежені знаходилися в позанападному періоді захворювання.

Контрольну групу сформували 16 практично здорових школярів без обтяженого індивідуального та сімейного алергологічного анамнезу, в котрих не реєструвалося гострих респіраторних захворювань упродовж останніх трьох місяців.

Усім дітям досліджували цитологічний склад мокротиння, отриманого методом індукції, з використанням інгаляцій серійних розведень гіпертонічних розчинів (3%, 5%, 7% розведення) натрію хлориду, за методом Pavord I.D. у модифікації Pizzichini M.M. (1996 р.).

За загальноклінічними показниками вірогідних відмінностей у клінічних групах порівняння не виявлено.

Фагоцитарну активність (ФА) та фагоцитарне число (ФЧ) нейтрофільних гранулоцитів і альвеолярних макрофагів у мокротинні визначали за методом Чернушенко Е.Ф (1978 р.).

Усім дітям, які не мали протипоказів, та після відміни медикаментів, що могли вплинути на результати обстеження, проводилася спірометрія з неспецифічними провокаційними пробами. При проведенні проби з фізичним навантаженням із наступною інгаляцією бронходилататорів вираховували „показник лабільності бронхів” (ПЛБ), який можна розглядати як суму величин індексу бронхоспазму та індексу бронходилатації. Величина ПЛБ більше 20% звичайно асоціює з підвищеною реактивністю бронхів. Неспецифічна гіперсприйнятливість бронхів до непрямого подразника (фізичне навантаження) оцінювалася не лише за форсованим об'ємом видиху на 1-й секунд (ФОВ₁), але й за показником максимальної об'ємної швидкості видиху 50% (МОШ₅₀), 75% (МОШ₇₅) та між 25 та 75% (МОШ₂₅₋₇₅) форсова-

ної життєвої ємкості легень, що відображують прохідність відповідно середніх, дрібних та великих бронхів [14].

Дослідження неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих подразників здійснювали за допомогою інгаляційного спірометричного тесту із серійними розчинами гістаміну [12,

15]. Провокаційну концентрацію гістаміну (ПК₂₀, мг/мл) та провокаційну дозу (ПД₂₀, мг), що спричиняли падіння ФОВ₁ на 20% від вихідного рівня, обчислювали лінійною інтерполяцією між двома останніми точками, побудованого під час дослідження графіка „доза-ефект”, відповідно формули. Показники ПК₂₀ та ПД₂₀ застосовували

Таблиця 1

Показники фагоцитарної здатності нейтрофілів та макрофагів мокротиння у хворих на бронхіальну астму та здорових дітей (M±m)

Показники цитограми мокротиння	Хворі на бронхіальну астму діти n=116	Здорові діти n=16	P
ФА нейтрофілів (%)	69,4±1,6	72,5±3,4	>0,05
ФЧ нейтрофілів (ум. од.)	3,8±0,2	5,3±0,8	<0,02
ФА макрофагів (%)	84,2±1,4	90,4±2,5	>0,05
ФЧ макрофагів (ум. од.)	7,8±0,4	11,3±1,3	<0,01

Примітка. ФЧ – фагоцитарне число, ФА – фагоцитарна активність

для визначення гіперчутливості бронхів (ГЧБ): чим нижче ці показники, тим вищою є гіперчутливість бронхів [15].

Водночас гіперреактивність бронхів (ГРБ) визначали за даними дозозалежної кривої (ДЗК). При цьому вважали, що чим вище показник ДЗК, тим вища ГРБ [12].

Отримані дані аналізували з використанням параметричних і непараметричних методів біостатистики. Правильність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівня значущості „P” та „Pφ” (методом кутового перетворення Фішера).

Результати дослідження та їх обговорення. Порівняльний аналіз показників цитограми мокротиння дозволив вважати, що у хворих на БА школярів відмічалася зниження фагоцитарної здатності макрофагів та нейтрофільних гранулоцитів у секреті ДШ, вірогідно, за рахунок виснаження їх метаболічної активності (табл. 1).

Підтвердженням наведеного вище припущення були результати порівняльного аналізу розподілу величин вищезазначених показників. Так, фагоцитарна активність альвеолярних мак-

рофагів менше 90% і фагоцитарне число цих клітин менше 10 ум. од. визначалися відповідно у 52,6% та 72,2% хворих на БА і лише у 25,0% (Pφ<0,05) та 37,5% (Pφ<0,01) здорових дітей. Зниження фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів менше 83%, а їх фагоцитарного числа менше ніж 7,0 ум. од., у мокротинні хворих на БА реєструвалося відповідно у 80,2%, та 91,7% випадків і лише в 68,8% (Pφ<0,01) та 62,5% (Pφ<0,01) спостережень у групі контролю.

Слід зазначити, що у хворих на БА відмічалася взаємозалежне зниження показників фагоцитарної здатності альвеолярних макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів (табл. 2).

Наявність вірогідного зворотного кореляційного зв'язку показників фагоцитарного числа полісегментоядерних нейтрофілів крові та фагоцитарної активності нейтрофілів (r=0,3; p=0,002) та альвеолярних макрофагів (r=0,3; p=0,006) мокротиння підтверджує, на нашу думку, припущення щодо пригнічення фагоцитарної здатності бронхіальних нейтрофільних лейкоцитів у хворих на бронхіальну астму та синергічної взаємо-

Таблиця 2

Кореляційний взаємозв'язок показників фагоцитозу нейтрофільних лейкоцитів і макрофагів мокротиння у хворих на бронхіальну астму

макрофаги нейтрофіли	ФА (%)	ФЧ (ум. од.)
ФА (%)	0,64*	0,54*
ФЧ (ум. од.)	0,39*	0,70*

Примітка. *- P<0,001

дії нейтрофілів та макрофагів у реалізації запальної відповіді бронхів.

Наявність різноспрямованих кореляційних зв'язків фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів із наявністю у хворих на бронхіальну

астму дітей супутніх atopічного дерматиту (r=0,3; P=0,001) і алергічного синуситу (r=0,2; P=0,02), розмірами шкірної реакції в алергопробах із харчовими алергенами (r=-0,5; P=0,01), а також рівнем у сироватці крові інтерлейкіну-5

(ІІ-5) ($r=0,3$; $P<0,05$), непрямо підтверджує опубліковані дані щодо залучення даних мононуклеарів до алергічної відповіді [5, 6, 9, 11].

Дані наукових першоджерел щодо залучення нейтрофільних гранулоцитів до пізньої фази алергічної реакції [2, 4, 7] узгоджуються з нашими даними, а саме зареєстрованими різноспрямованими взаємозв'язками показників фагоцитарної здатності (ФА та ФЧ) нейтрофілів мокротиння із маркерами атопії. Так, установлений прямий кореляційний зв'язок ФА та ФЧ вищезазначених клітин із рівнем сироваткового ІІ-5 ($r=0,3$; $P=0,03$) та зворотний зв'язок показників фагоци-

тарної здатності бронхіальних нейтрофілів із розмірами шкірної реакції в алергопробах із харчовими алергенами ($r=0,4$; $P<0,03$). Водночас відмічені різноспрямовані асоціативні взаємозв'язки ФЧ нейтрофілів мокротиння із розмірами шкірної папули на алерген котячої шерсті ($r=0,3$; $P<0,05$) та ФА цих гранулоцитів із розмірами шкірної реакції на алерген собачої шерсті ($r=0,6$; $P=0,03$).

При аналізі асоціації гіперсприйнятливості дихальних шляхів із фагоцитарною здатністю бронхіальних макрофагів та нейтрофілів відмічені слабкі, проте позитивні кореляційні зв'язки

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки показників лабільності дихальних шляхів різного калібру та фагоцитарного числа бронхіальних макрофагів і нейтрофілів

Показники цитограми мокротиння	ПЛБ МОС ₅₀	ПЛБ МОС ₇₅	ПЛБ МОС ₂₅₋₇₅
ФЧ нейтрофільних гранулоцитів	$r=0,3$ $P=0,014$	$r=0,2$ $P=0,026$	$r=0,3$ $P=0,008$
ФЧ альвеолярних макрофагів	$r=0,2$ $P=0,042$	$r=0,2$ $P=0,039$	$r=0,2$ $P=0,017$

між ФЧ зазначених клітин запалення та показниками неспецифічної реактивності бронхів різного калібру (табл. 3).

Отримані дані, на нашу думку, підкреслюють участь альвеолярних макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів у реалізації неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у відповідь на непрямий провокуючий чинник (дозований біг), можливо за їх синергічної взаємодії.

Наявність кореляційних зв'язків фагоцитарного числа альвеолярних макрофагів із наступними показниками гіперчутливості бронхів: ПК₂₀ ($r=0,3$; $P=0,026$) та ПД₂₀ ($r=0,3$; $P=0,027$), а також маркером гіперреактивності ДШ (ДЗК) до прямого подразника (гістаміну) ($r=0,2$; $P=0,041$), вірогідно, підтверджувала роль цих мононуклеарів у формуванні неспецифічної бронхіальної гіперсприйнятливості.

Відсутність вірогідних зв'язків ГЧБ та ГРБ у провокаційній пробі з гістаміном із показниками фагоцитарної активності нейтрофілів мокротиння у хворих на БА дітей, можливо, вказувала на незначну роль даних ефекторних клітин у формуванні реактивності дихальних шляхів до гістаміну або свідчило про реалізацію їх впливу на гіперсприйнятливості бронхів за рахунок інших, неврахованих нами механізмів, наприклад, катіонних білків чи мієлопероксидази.

Висновок

Беручи до уваги одержані нами результати комплексного клінічно-параклінічного обстеження, можна дійти висновку, що на тлі бронхіальної астми відбувається виснаження фагоцитарних властивостей макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів мокротиння, причому ці процеси є взаємопов'язані та підкреслюють важливу роль вивчених клітин мукоспину в перебігу пізньої фази алергічного запального процесу. Даний патофізі-

ологічний механізм ілюструється, зокрема, асоціативними зв'язками формування гіперчутливості та гіперреактивності бронхів до гістаміну з фагоцитарною активністю альвеолярних макрофагів, а також підвищенням лабільності дихальних шляхів за метаболічної участі нейтрофілів і макрофагів мокротиння, яка, можливо, відображує формування фенотипу астми фізичного напруження за участі досліджуваних ефекторних клітин запалення. Таким чином, з клінічної точки зору, такі пацієнти вимагають спрямування лікувально-профілактичних заходів у бік нормалізації функції вивчених клітин.

Перспективи подальшого дослідження полягають у вивченні взаємозв'язків показників фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів у мокротинні та периферичній крові.

Література

- Sequeira K. Pathophysiology of asthma and COPD / K. Sequeira, D. Stewart // *Can. Pharmacists J.* – 2007. – Vol. 140, Suppl. 3. – P. 6-8.
- Haldar P. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype / P. Haldar, I.D. Pavord // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119, № 5. – P. 1043-1052.
- Mamessier E. Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma / E. Mamessier, Magnan // *Eur. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 103-113.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2009. [Електронний ресурс] / NHLBI/WHO workshop report // National institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. – Date last updated: December, 2009. – Режим доступу: www.ginasthma.org.

5. Peters-Golden M. The alveolar macrophage. The forgotten cell in asthma / M. Peters-Golden // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 3-7.
6. How much do we know about atopic asthma: where are we now? / Ying Sun, G. Zhang, S. Gu, J. Zhao // *Cell. Molec. Immun.* – 2006. – Vol. 3, № 5. – P. 321-332.
7. Foley S.C. Images in allergy and immunology: neutrophils in asthma / S.C. Foley, Q. Hamid // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119. – P. 1282-1286.
8. Allergen-induced CD11b⁺ CD11c^{int} CCR3⁺ macrophages in the lung promote eosinophilic airway inflammation in a mouse asthma model / K. Moon, S.Y. Kim, T-B. Kim [et al.] // *International Immunology.* – 2007. – Vol. 19, № 12. – P. 1371-1381.
9. Association between airway hyperreactivity and bronchial macrophage dysfunction in individuals with mild asthma / N.E. Alexis, J. Soukup, S. Nierkens, S. Becker // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. L369-375.
10. Gasa M. Update on severe asthma: what we know and what we need / M. Gasa, E. Zervas, P. Chanez // *Eur. Respir. Rev.* – 2009. – Vol. 18, № 112. – P. 58-65.
11. Role of macrophages in virus-induced airway hyperresponsiveness and neuronal M2 muscarinic receptor dysfunction / A.N. Lee, A.D. Fryer, N. Rooijen, D.B. Jacoby // *Am. J. Physiol-Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. L1255-L1259.
12. Downie S.R. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation / S.R. Downie // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 684-689.
13. Corticosteroid suppression of lipoxin A₄ and leukotriene B₄ from alveolar macrophages in severe asthma / P.K. Bhavsar, B.D. Levy, M.J. Hew, M.A. Pfeffer // *Respiratory Research.* – 2010. – Vol. 11. – P. 71-79.
14. Новик Г.А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): уч. пособие [под ред. проф. И.М. Воронцова] / Г.А. Новик, А.В. Боричев. – СПб.: ГПМА, 2007. – 68 с.
15. Indirect airway challenges / G.F. Joos, B. O'connor, S.D. Anderson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1050-1068.

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОБИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ГРАНУЛОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ МОКРОТЫ У СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Л.А. Безруков, Е.К. Колоскова, Е.П. Ортеменка

Резюме. Проведено комплексное углубленное клинико-параклиническое обследование 116 страдающих бронхиальной астмой школьников и 16 их здоровых сверстников, на основании которого установлено статистически значимое снижение способности нейтрофилов и макрофагов мокроты к фагоцитозу на фоне заболевания. Показана роль данных эффекторных клеток в формировании гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов к прямым и непрямым неспецифическим стимулам, а также в протекании поздней фазы аллергического воспалительного процесса.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, нейтрофилы и макрофаги мокроты.

THE INDICES OF THE MICROBICIDAL ACTIVITY OF GRANULOCYTES AND MACROPHAGES OF SPUTUM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND HEALTHY CHILDREN

L.O. Bezrukov, O.K. Koloskova, Ye.P. Ortemenka

Abstract. A thorough complex clinical and paraclinical examination of 116 schoolchildren with bronchial asthma as well as 16 healthy children of the same age has been performed. On the basis of this study, a statistically significant decrease of the ability of sputum of neutrophils and macrophages against a background of the disease has been determined. The authors have demonstrated the role of those effectors cells in the formation of bronchial hypersensitivity and hyperreactivity to direct and indirect nonspecific stimuli as well as their significance in the course of the late stage of the allergic inflammatory process.

Key words: bronchial asthma, children, neutrophils and macrophages of sputum.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 4 (60). – P. 149-153

Надійшла до редакції 16.09.2011 року