



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42258 (13) A

(51) 7 A61K31/00, A61K35/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) МІСЦЕВИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ТА ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ЗАСІБ

(21) 2000127063

(22) 08 12 2000

(24) 15 10 2001

(33) UA

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(73) Спіцин Олег Миколайович, UA, Савченкова
Лариса Василівна, UA, Соколов Андрій Станісла-
вович, UA, Луганський державний медичний уні-
верситет, UA(57) Місцевий протизапальний та імуномодую-
чий засіб, що містить 99,0% імуноглобулінових
фракцій, який відрізняється тим, що у своєму
складі містить 15-16 мг/мл протеїну, з якого
98,0-99,0% складає IgA, решта - лизоцим, лакто-
ферин і α 1-антитрипсин, та сировиною для його
здобуття є жіноче молоко

Винахід відноситься до області медицини, а точніше до біологічних засобів, що підвищують антиінфекційний захист і імунітет дихальної системи (ІДС) для попередження й усунення гострої дихальної недостатності (ГДН), обумовленої інфекційно-запальними процесами в трахеобронхіальному дереві, зокрема при опіку дихальних шляхів, а також у хворих бронхітом, бронхіальною астмою, пневмонією. Воно може бути використане у відділеннях інтенсивної терапії, пульмонології, а також в інших відділеннях терапевтичного профілю, де знаходяться на лікуванні, хворі з захворюваннями органів дихання.

Проведено пошук аналогів по патентному фонду Луганського ЦНТІ і Луганського державного медичного університету, в основному по головних країнах світу. Аналогів сукупності частини ознак, що збігаються із сукупністю істотних ознак щодо пропонованого об'єкта не виявлено. Однак виявлений ряд аналогів, що мають схожі рішення і представляють визначений інтерес.

До них варто віднести "Спосіб лікування бронхолегочних захворювань", авт. свід. СРСР № від 1985 р., "Спосіб лікування імунної недостатності", авт. свід. СРСР № 132946 від 1985 р., "Спосіб лікування неспецифічних ендобронхітів", авт. свід. СРСР № 1153921 від 1985 р., "Спосіб лікування бронхіальної астми", авт. свід. СРСР № 1028331 від 1983 р., "Спосіб лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у новонароджених дітей із гнійно-септичними захворюваннями", авт. свід. СРСР № 210833 від 1986 р.

- Визначаючи позитивну цінність кожного аналога, варто констатувати, що вони мають і визначені нестачі, що полягають у тому, що вплив лікарських препаратів забезпечується на рівні

тільки клітинного агента ІДС (див. ас. СРСР № 197672, ас. СРСР № 1132946, ас. СРСР № 1210833) і відсутніх в усіх них вплив на гуморальну ланку ІДС, що наймає результати лікування хворих з ГДН.

- не усуває в трахеобронхіальному дереві, що саме головне дефіцит IgA (див. ас. СРСР № 1197672, ас. СРСР № 1210833, ас. № 1132946, ас. № 1153921, ас. № 102833),

- зберігається можливість місцевої алергізації органів дихання й організму в цілому, розвитку алергічних реакцій у цілому і різних ускладнень (див. ас. СРСР № 1197672, ас. № 102833, ас. № 1132946).

Найбільше близьким рішенням щодо запропонованого винаходу є імуноглобулін людський нормальний. Прототип описаний, наприклад, у книзі В. М. Русланов, Л. И. Скобелев. Функционирование препаратов плазмы в производстве препаратов крови М. "Медицина", 1983, стр. 79-105.

Виготовляють імуноглобулін людський нормальний із сироватки крові донорів шляхом осадження білків у градієнті етанолу при негативних температурах і різних показниках рН. У результаті фракціонування одержують 90-99% імуноглобулінових фракцій. З них 95% маси складає IgG, інше, IgA і IgM. У клінічній практиці прототип застосовують для внутрішньом'язового введення у вигляді 10-16% розчину. Може застосовуватися імуноглобулін людський нормальний місцевий, наприклад, для інстиляції або підкон'юнктивальних уведень (В. И. Морозов, А. А. Яковлев, Фармакотерапия очных болезней М. "Медицина" 1989, стор. 91-94).

Однак, поряд з оригінальністю й ефективністю прототипу, він має ряд недоліків.

(19) UA (11) 42258 (13) A

1 Імуноглобулін людський не містить таких біологічно активних пептидів, як наприклад, лизоцим, лактоферин, $\alpha 1$ -антитрипсин

2 Не містить у своєму складі секреторного компонента IgA і не заповнює його дефіцит

3 Не повною мірою впливає на ріст і розмноження нетипоспецифічних вірусів і бактерій

4 Прототип не реалізує при місцевому його застосуванні в органах подиху добре відомої антивірусної і антибактеріальної активності IgA, дефіцит якого, як відомо, приводить до виникнення і підтримки запальних процесів у трахеобронхіальному дереві та легень

У основу винаходу поставлена задача створити лікарський засіб для місцевого застосування, що володіє вираженим антибактеріальним і антивірусним ефектом на основі сироватки молозива людини, що дозволяє значно підвищувати антиінфекційний захист і імунну реактивність органів дихання. Крім того, задачею одночасно є створення в лікарському засобі складових речовин, що відносяться до біологічно активних пептидів, що постійно зустрічаються в організмі людини, і не маючих відношення до ксенобіотиків. Задача містила в собі також усунення на фоні застосування винаходу в трахеобронхіальному дереві дефіциту секреторного компонента IgA, лизоцима, лактоферина і $\alpha 1$ -антитрипсина.

Зазначена мета та поставлена задача вирішується шляхом місцевого застосування протизапального і імуномодуючого засобу, під умовною назвою "Молозін", який у своєму складі містить 15-16 мг/мл протеїну, з якого секреторний імуноглобулін A sIg складає 98,0-99,0, - решта $\alpha 1$ -антитрипсин лизоцим, лактоферин, для здобуття якого сировиною є жіноче молозиво.

Одержання у складі методики одержання "Молозіна" лежить метод фракціонування білків плазми крові по КОНУ в градієнті етанолу при негативній температурі і фракціонування білків у градієнті розчину сульфату амонію.

Сировиною для одержання "Молозіна" служить молозиво, зібране у здорових породілей на 2-4 добу після пологів.

Молозиво обезжирюють шляхом охолодження до -3°C 3 і подальшим центрифугуванні при 1500-2000¹ в хв триразово.

Знежирене молозиво фільтрують двічі через беззольні фільтри, прохолоджують до -3°C 3 і подають першому фракціонуванню 60% розчином сульфату амонію, для осадження глобулінових фракцій до казеїну. Далі розчин центрифугують і віддалиться надосадочна рідина. Осад ресуспендується.

Надалі препарат очищається від складу казеїну і надлишку сульфату амонію шляхом 3-х кратного осадження 28-28% етанолом при pH 5,6-5,7 і $T=5^{\circ}\text{C}$. Отриману білкову суміш розчиняють у фосфатному буфері, доводячи pH до 7,0-7,2. Надалі отриманий розчин протеїну стерилізується шляхом пастеризації при $T=56^{\circ}\text{C}$. Отриманий препарат містить 15-16 мг/мл протеїну, з якого 98,0-99,0% маси складає sIgA, інше лизоцим, $\alpha 1$ -антитрипсин і лактоферин.

Технічний результат досягається за рахунок особливого складу препарату і реалізується в підвищенні антиінфекційного захисту і імунітету ди-

хальної системи як наслідок його безпосереднього впливу на бактерії, віруси і тканини, уражені інфекційним процесом.

По-перше, молозін за рахунок високого утримання в ньому sIgA сприяє значному підвищенню в бронхіальному секреті концентрації цього імуноглобуліну, а, отже, і усуненню дисбалансу в гуморальній ланці імунітету дихальної системи. Висока концентрація sIgA сприяє виникненню бактеріолізу в присутності лизоцима і комплементу. З іншого боку, sIgA, створює нерозчинні імунні комплекси з антигенами, що надходять у дихальні шляхи, за допомогою мукоцільярного кліренсу підвищують ефективність їхньої елімінації з дихальних шляхів. Крім того, при взаємодії з оболонкою капсульних бактерій, стійких до фагоцитозу, sIgA сприяє підвищенню їхньої апсонізації і тим самим посилює фагоцитоз і руйнацію бактерій альвеолярними макрофагами. І, нарешті, молозін за рахунок високої концентрації sIgA, а також лизоцима, лактоферина і $\alpha 1$ -антитрипсина здатний до апкютинування бактерій і вірусів, нейтралізувати токсини, блокувати ефект старанності бактерій і вірусів до поверхні слизової оболонки і, тим самим, перешкоджати утворенню бактеріальних колоній, дисемінації інфекції в органах дихання й усувати запальні процеси.

Ефективність молозіна була підтверджена в процесі його розробки й експериментальної апробації.

Порівняння речовини, що пропонується, з прототипом дозволило установити відповідне їхньому критерію "новизна".

При вивченні інших відомих аналогів у цій області медицини виявлені ознаки пропонованого винаходу відрізняють його від прототипу і тому вони забезпечують способів, що пропонується, відповідність критерію "істотні відмінності".

Протизапальна та імуномодуюча активність засобу, що пропонується, була вивчена в умовах експерименту на щурах.

У дослід брали 100 білих щурів породи "Вістер" чоловічої статі із масою тіла 200-210 г, що містяться на повному раціоні і на яких раніше не проводилося ніяких експериментів.

Із загального числа тварин виділено 5 груп. У 1-у групу увійшло 35 тварин, у яких моделювалося термодіагностичне ураження (ТІУ) без проведення їм надалі місцевого протизапального і імуномодуючого лікування. Ця група служила контролем ефективності лікування "Молозіном". 2-а група - 30 щурів, у яких моделювалося термодіагностичне ураження. У даній групі тварин проводилася місцева імуномодуюча терапія, запропонованим препаратом. 3-я група - 30 тварин, у яких моделювалося ТІУ і ендотрахеально вводився прототип, для вивчення його впливу на органи дихання при ТІУ. У 4-у групу увійшло 5 тварин, у яких не моделювалося ТІУ, але ендотрахеально вводився засіб "Молозін", що пропонується, для вивчення гостроти токсичності і впливу на органи дихання. 5-у групу склали 10 здорових тварин (контроль), що служили об'єктом для виявлення норми клініко-біохімічних, цитологічних, патоморфологічних, гістологічних показників. Засіб, що пропонується, починали вводити з першої доби після нанесення ТІУ.

Після інтубації трахеї термoplastичною трубою - ендотрахеально вводилося 1 раз на добу 0,1 мл засобу, що пропонується, який містить 1,5-1,6 мг/мл протеїну, з якого 1,47-15,8 мг IgA (що складає 98,0-99,0% від загальної кількості протеїну). Перший тиждень через добу, другу, - через 3 доби.

Встановлення доз і кратності введення вироблені шляхом добору в процесі освоєння і відпрацювання даного способу, і є за результатами дослідження - оптимальними.

Ефективність протизапальної активності оцінювали при патолого-анатомічних, цитологічних, бактеріологічних і гістологічних дослідженнях органів дихання, а також стани імунітету дихальної системи, клінічного плину захворювання.

Експериментальним підтвердженням переваг пропонованого засобу над прототипом є дані, наведені у табл. 1-6, які вказують на його високу ефективність, низьку токсичність та високу антиінфекційну і протимікробну активність.

Приклад 1

При дослідженні показників загального стану тварин, які подані в табл. 2, було встановлено, що у тварин другої групи, де застосовувався засіб, швидше відновлювалась фізична активність і маса тіла, ніж у тварин, де для лікування застосовувався прототип. Крім того, в другій групі фізикальні показники (частота дихання та ЧСС) приходили до нормального стану раніше ніж там, де застосовувався прототип.

Приклад 2

Досліджували вплив запропонованого засобу на клітинну ланку неспецифічного антиінфекційного захисту дихальних шляхів (табл. 3).

Дані дослідження показали, що там де застосовувався запропонований засіб вже на третю добу в бронхіальному секреті вірогідно зменшувалась загальна кількість клітин та збільшувалась кількість лімфоцитів, а до 15-ї доби практично повністю відновлювалась цитологічна картина бронхіального секрету.

Приклад 3

Вивчали протизапальну ефективність засобу, що пропонується, та вплив на процес регенерації миготливого епітелію (табл. 3, 5).

Застосування запропонованого засобу сприяло поглибленню запального процесу в трахеобронхіальному дереві, що проявлялось зниженням кількості нейтрофільних лейкоцитів і клітин бронхіального епітелію в лаважній рідині (табл. 3). Зменшувались показники дегенерації миготливого епітелію. В епітеліальних клітинах збільшувалась активність ферменту сукцинат-дегідрогенази (СДГ) до 7-ї доби і практично повне відновлення до 15-ї доби (табл. 5).

Приклад 4

Вивчався вплив запропонованого засобу на стан імунотропних клітин на прикладі стану функціональної активності альвеолярного макрофага (АМ) (табл. 4).

В групі тварин, де застосовувався засіб, не виникало грубого пошкодження функції АМ. Фагоцитарна кількість, фагоцитарний індекс та бактеріцидна здібність АМ лишалися достатньо високими протягом експерименту.

Приклад 5

Вивчали бактеріологічний пейзаж трахеобронхіального дерева з метою встановлення протимікробної активності засобу, що пропонується, результати наведені в табл. 6.

В групі тварин першої групи, де моделювалось ТІУ, але ніякого лікування не проводилось, летальність складала 82,7%. У тварин групи 2, у яких моделювалось ТІУ і з метою імуномодуючого, протизапального ефекту, ендотрахеально вводився "Молозін", летальність складала 33,3%, а при застосуванні прототипу (група 3) летальність складала - 66,6% (табл. 1). У групі тварин четвертої групи, де ТІУ не моделювалось, а з метою вивчення гострої токсичності ендотрахеально вводився засіб, що пропонується, летальність була відсутня, показники антиінфекційного захисту, цитограми дихальної системи, дані клінічного обстеження відхилення від норми в порівнянні з групою інтактних щурів (група 5) не мали, що вказує на відсутність токсичних ефектів засобу, що пропонується.

Таким чином, проведені дослідження показали, що використання запропонованого препарату "Молозін" дозволяє значно підвищити місцевий антиінфекційний захист і імунну активність дихальних шляхів. Знижує вираженість запальних змін, та в кінцевому рахунку летальність тварин в експерименті.

Показаннями до застосування запропонованого препарату можуть бути:

- інфекційно-запальні процеси в трахеобронхіальному дереві,
- бронхіти,
- бронхіальна астма,
- пневмонія.

Технологічний процес одержання засобу, що пропонується, не вимагає значних матеріальних витрат. При подальшій його розробці він може виявитися високоефективним лікарським засобом для лікування інфекційно-запальних процесів дихальних шляхів.

Дані про гостру токсичність "Молозіну"

Гостру токсичність "Молозіну" визначали на білих щурах лінії Вістар обох статей, вагою 160-200 г в строгій відповідності з методичними рекомендаціями "Експериментальне вивчення токсичності дії потенційних лікарських засобів", схваленої Президією Фармакологічного комітету МОЗ України (протокол № 2 от 25.02.1998).

Шлях введення "Молозіну" при визначенні гострої токсичності (внутрішньочеревинно) обрано з урахуванням його клінічного використання (парентерально). Кожній групі тварин вводили препарат в різних дозах 500, 1000, 1500, 2000 мг/кг. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 діб від моменту аплікації препарату.

Встановлено, що в жодній з досліджуваних груп тварин не відмічається загибель щурів. Більш того, за реєструємими, у відповідності до вище вказаних методичних рекомендацій, можливими зовнішніми ознаками інтоксикації, не виявлено будь-яких змін в порівнянні з групою інтактних щурів, яким внутрішньочеревинно вводили еквівалентну кількість води для ін'єкцій.

Отримані дані дають змогу стверджувати, що вивчаємих препарат "Молозін" в досліджуваних дозах не володіє токсичними ефектами і у відпові-

дності до ГОСТ його можна віднести до класу малотоксичних сполук

державного медичного університету д м н , доцентом Л В Савченково

Досліди по визначенню гострої токсичності виконані на кафедрі фармакології Луганського

Таблиця 1

Летальність серед тварин на етапах експериментального дослідження

Летальність %	2-3 доба	5-7 доба	14-15 доба	Загальна %
Група 1	60	20*	2,7*	82,7*
Група 2	23,3 [^]	9,7* [^]	0	33,3* [^] °
Група 3	50	9,9* [^]	6,7*	66,6*
Група 4	0	0	0	0
Група 5 (інтактні)	0	0	0	0

Примітка *P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з контролем,
[^]P<0,01 показники вірогідні у порівнянні з першою групою,
[°]P<0,01 показники вірогідні у порівнянні з третьою групою (прототип)

Таблиця 2

Показники загального стану експериментальних тварин

Група	Показник	Фізична активність	Маса тіла	Частота дихання	ЧСС
Група 5 (інтактні)		++++	210±5	150±5	310±22
2-3 доба					
Група 1		±	210±3	78±5*	450±35*
Група 2		+	205±3	160±8 [^]	390±25
Група 3		±	200±3	110±5	410±30
Група 4		+++	210±5	150±5 [^] °	310±22°
5-7 доба					
Група 1		±	120±3*	60±5*	510±30*
Група 2		++	185±5	110±7	350±25
Група 3		±	160±5*	80±10*	450±35*
Група 4		+++	210±5	150±5 [^] °	310±22°
14-15 доба					
Група 1		±	86±3* °	78±4* °	440±35*
Група 2		+++	200±4 [^] °	150±8 [^] °	300±35 [^] °
Група 3		+	162±3* [^]	135±7	390±20
Група 4		+++	210±5 [^] °	150±5 [^] °	310±22 [^] °

Примітка *P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з контролем,
[^]P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з першою групою,
[°]P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з третьою групою (прототип)

Таблиця 3

Показники клітинної ланки антиінфекційного захисту дихальних шляхів у експериментальних тварин

Група	Показник	Альвеолярні макрофаги АМ %	Нейтрофіл лейкоцити %	Лімфоцити %	Бронхіальні епітелії %	Загальна кількість клітин (x10 ⁶)
Група 5 (інтактні)		86,0±1,1	3,0±1,2	10,0±0,8	1,0±0,3	0,66±0,12
2-3 доба						
Група 1		12,3±1,5**	64,1±1,1**	1,1±0,5**	22,5±1,3**	4,52±0,15**
Група 2		38,0±1,6** [^] °	42,3±1,3**	3,6±1,1** [^] °	16,1±1,1**	2,95±0,16** [^]
Група 3		15,5±1,5**	56,3±1,2**	1,4±0,9**	17,7±1,3**	3,72±0,15**
Група 4		86,0±1,1 [^] °	3,0±1,2 [^] °	10,0±0,8 [^]	1,0±0,2 [^] °	0,66±0,12 [^] °

Показник	Альвеолярні макрофаги АМ %	Нейтрофіл лейкоцити %	Лімфоцити %	Бронхіальні епітелій %	Загальна кількість клітин (x10 ⁶)
Група					
5-7 доба					
Група 1	1,4±0,5** °	72,2±1,3**	0,8±0,08**	25,6±1,5**	5,68±0,15**
Група 2	49,5±1,2* ^ °	28,7±1,2** ^	6,9±0,9^ °	14,9±1,1**	2,01±0,16** ^
Група 3	10,0±1,5** ^	88,0±1,5**	1,3±0,08**	20,7±1,2**	4,95±0,11**
Група 4	87,5±1,2^ °	1,5±1,2^ °	10,0±0,8^ °	1,0±0,6^ °	0,66±0,12^ °
14-15 доба					
Група 1	16,6±1,15**	41,2±1,3**	1,1±0,05** °	41,1±1,1** °	4,25±0,14**
Група 2	72,3±1,4^ °	9,8±1,8* ^ °	8,6±1,1^	9,3±1,7^ °	1,8±0,14* ^ °
Група 3	20,6±1,4**	55,2±1,3**	4,5±1,2*	18,7±1,5** ^	3,82±0,15**
Група 4	87,0±1,1^ °	1,5±1,2* ^ °	10,0±0,8^ °	0,5±0,1^ °	0,66±0,12^ °

Примітка *P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з контролем,
 **P<0,01 показники вірогідні у порівнянні з контролем,
 ^P<0,01 показники вірогідні у порівнянні з першою групою,
 °P<0,01 показники вірогідні у порівнянні з третьою групою (прототип)

Таблиця 4

Показники гуморальної ланки антіінфекційного захисту дихальних шляхів у експериментальних тварин

Показник	Фагоцитарна кількість (АМ)	Життєздатні (АМ)	Фагоцитарний індекс (АМ)	Наявність НСТ-позитивних (АМ) в %	Тетрозолева активність (АМ) СЦК
Група					
Група 5 (інтактні)	58,2±2,2	88,3±2,2	7,26±1,3	21,25±1,7	0,42±0,01
2-3 доба					
Група 1	21,3±2,6*	35,2±2,5*	1,19±0,6*	29,6±2,6**	0,89±0,06***
Група 2	45,9±1,1^	46,5±2,3*	2,91±0,8*	23,8±2,8*	0,57±0,07*
Група 3	26,8±2,9*	43,4±3,9*	1,46±1,2*	22,7±2,9*	0,56±0,08*
Група 4	65,1±2,1^ °	89,6±2,2^ °	7,54±1,1^ °	23,5±1,7^ °	0,45±0,01^ °
5-7 доба					
Група 1	15,7±2,2* °	29,6±1,6* °	0,89±0,5** °	11,3±1,4* °	0,17±0,03
Група 2	48,1±3,1^ °	54,1±1,9* ^	3,39±0,63* ^ °	19,1±2,1	0,36±0,07** ^
Група 3	24,3±3,1*	40,9±2,5*	1,16±0,09**	16,5±1,5* ^	0,28±0,07***
Група 4	66,7±2,1^ °	89,9±1,4^ °	8,35±0,9^ °	33,5±1,7^	0,49±0,04^ °
14-15 доба					
Група 1	19,3±2,1*	33,1±2,1*	1,23±0,15**	13,2±1,3*	0,16±0,05***
Група 2	53,5±2,6^	63,5±3,1^	6,6±0,45^	25,5±1,1^	0,42±0,05^
Група 3	25,9±2,1*	45,9±3,7*	1,5±0,11*	17,5±1,5*	0,35±0,06***
Група 4	66,9±2,3^ °	89,9±1,4^ °	8,55±0,9^ °	34,7±1,3* ^ °	0,48±0,05^ °

Примітка *P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з контролем,
 **P<0,01 показники вірогідні у порівнянні з контролем,
 ***P<0,001 показники вірогідні у порівнянні з контролем,
 ^P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з першою групою,
 °P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з третьою групою (прототип)

Таблиця 5

Показники індексу дегенерації та процесів енергетичного обміну в клітинах миготливого епітелію дихальних шляхів у експериментальних тварин

Показник	ІДМЕ	Активність, СДГ %
Група		
Група 5 (інтактні)	0,21±0,02	65,1±2,4
2-3 доба		
Група 1	0,53±0,02*	17,6±1,2***
Група 2	0,38±0,02*	35,3±1,1** ^
Група 3	0,49±0,02*	23,5±1,1***
Група 4	0,21±0,02^ °	85,3±1,9^ °

Група	Показник	ІДМЕ	Активність, СДГ %
5-7 доба			
Група 1		0,59±0,02**	11,2±1,2*** °
Група 2		0,43±0,03*	46,5±1,2* ^ °
Група 3		0,51±0,03*	21,5±1,5***
Група 4		0,20±0,02^ °	67,3±1,5^ °
14-15 доба			
Група 1		0,49±0,02*	29,5±1,2*** °
Група 2		0,28±0,02^ °	58,7±1,3^ °
Група 3		0,42±0,01*	44,7±1,7**
Група 4		0,20±0,01^ °	67,1±2,2^ °

Примітка *P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з контролем,
 **P<0,01 показники вірогідні у порівнянні з контролем,
 ***P<0,001 показники вірогідні у порівнянні з контролем,
 ^P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з першою групою,
 °P<0,05 показники вірогідні у порівнянні з третьою групою (прототип)

Таблиця 6

Бактеріологічний пейзаж бронхоальвеолярного простору на етапах експерименту

Збудник	Staph spp	Staph aureus	Esche- richia coli	H, influenza	Str, pneumo- niae	Kl, pneumo- niae	Proteus	Entero- bacte
Група								
Група 5 (інтактні)	+±	+	-	-	-	-	-	-
2-3 доба								
Група 1	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
Група 2	+++	++	+	++	+	-	-	-
Група 3	+++	+++	+++	++	+++	++	++	++
Група 4	+	+	-	-	-	-	-	-
5-7 доба								
Група 1	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++
Група 2	++	+	+	-	+	-	-	-
Група 3	+++	+++	+++	++	+++	++	++	+
Група 4	±	±	-	-	-	-	-	-
14-15 доба								
Група 1	+++	++++	++++	+++	+++	++	++	+
Група 2	++	+	±	-	-	-	-	-
Група 3	+++	++	++	++	+	+	+	+
Група 4	±	±	-	-	-	-	-	-

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
 (044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8
 Обсяг _____ обл.-вид арк. Тираж 50 прим. Зам _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180
 (044) 268-25-22