

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

На правах рукопису

Бородач Володимир Олексійович

УДК: 616.24-002-06:[616.12]-02:616.454]-092

Патофізіологічні особливості перебігу пневмонії на тлі
адреналінового пошкодження міокарда та корекція їх порушень

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Регеда Михайло Степанович

доктор медичних наук, професор,

Заслужений працівник освіти України

Львів-2011

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5
Вступ	7
Розділ 1. Сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку пневмонії і адреналінового пошкодження міокарда. Коротка характеристика корвітину (огляд літератури).....	13
1.1. Патогенез пневмонії	13
1.2. Патогенез адреналінового пошкодження міокарда.....	29
1.3. Коротка характеристика корвітину	35
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	37
2.1. Розподіл тварин на групи	37
2.2. Експериментальна модель адреналінового пошкодження міокарда	37
2.3. Модель експериментальної пневмонії	37
2.4. Отримання гомогенатів легень та серця у тварин	38
2.5. Методи дослідження	39
2.5.1. Визначення дієнових кон'югатів	39
2.5.2. Визначення малонового діальдегіду	39
2.5.3. Визначення активності супероксиддисмутази	40
2.5.4. Визначення активності каталази.....	40
2.5.5. Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів	40
2.5.6. Визначення НСТ-тесту в крові.....	41
2.5.7. Статистичне опрацювання отриманих результатів.....	42
Розділ 3. Особливості змін функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у міокарді морських свинок при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином	43
3.1. Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у міокарді морських свинок в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарду.....	43

3.2. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у міокарді тварин в динаміці формування пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарду.....	47
3.3. Вплив корвітину на показники прооксидантної і антиоксидантної систем у міокарді тварин при пневмонії, яка розвинулася на тлі адреналінового пошкодження міокарду.....	51
Розділ 4. Порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у легенях морських свинок при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином	57
4.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у легенях морських свинок в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарду.....	57
4.2. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у легенях морських свинок в динаміці формування пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарду.....	61
4.3. Вплив корвітину на показники прооксидантної і Антиоксидантної систем у легенях тварин при пневмонії, яка розвинулася на тлі адреналінового пошкодження міокарда.....	64
Розділ 5. Особливості змін функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у крові морських свинок при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином	71
5.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у крові морських свинок в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарду.....	71
5.2. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у крові тварин у динаміці формування пневмонії	

на тлі адреналінового пошкодження міокарду.....	74
5.3. Вплив корвітину на показники прооксидантної і антиоксидантної систем у крові тварин при пневмонії, яка розвинулася на тлі адреналінового пошкодження міокарду.....	78
Розділ 6. Фагоцитарна активність лейкоцитів у периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та корекція їх змін корвітином	83
6.1. Особливості змін фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові тварин при адреналіновому пошкодженні міокарду.....	83
6.2. Стан фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарду.....	87
6.3. Вплив препарату корвітину на фагоцитарну активність лейкоцитів у периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда.....	90
Розділ 7. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	96
Висновки.....	109
Список використаних джерел.....	111
Додатки.....	144

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АПМ – адреналінова міокардіопатія
АП – атипова пневмонія
АПМ – адреналінове пошкодження міокарда
АОС – антиоксидантна система
ВАП – вентилятор-асоційована пневмонія
ВЛП – внутрішньолікарняна пневмонія
ВП – вогнищева пневмонія
ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії
ГП – гостра пневмонія
ДК – дієнові кон'югати
ДН – дихальна недостатність
ЕП – експериментальна пневмонія
ІП – інтерстиціальна пневмонія
КТ – каталаза
КП – крупозна пневмонія
КАСК – комплементарна активність сироватки крові
ЛС – легеневе серце
МДА – малоновий діальдегід
МП – мікоплазмова пневмонія
НП – негоспітальна пневмонія
НСТ-тест – тест нітросинього тетразолію
ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
ППЛ – показник пошкодження лімфоцитів
ПОС – прооксидантна система
ПЯЛ – поліморфно-ядерні лейкоцити
ПП – позалікарняна пневмонія
ППН – показник пошкодження нейтрофілів
СОД – супероксиддисмутаза

СП – стафілококова пневмонія

ССС – серцево-судинна система

СРП – с-реактивний протеїн

ФАЛ – фагоцитарна активність лейкоцитів

ФІ – фагоцитарний індекс

ФЧ – фагоцитарне число

ХНЗЛ – хронічні неспецифічні захворювання легень

ХОБ – хронічний обструктивний бронхіт

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП – церулоплазмін

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ВСТУП

Актуальність теми. За останні десятиріччя запальні захворювання легень та бронхів, серед яких чільне місце займає пневмонія, є досить розповсюдженими. За результатами всесвітньої статистики, пневмонія займає четверте місце серед причин смерті після серцево-судинної патології, злоякісних новоутворень, травм та отруєнь. На сьогодні пневмонія розглядається як гостре інфекційно-запальне захворювання легень із залученням усіх структурних елементів легеневої тканини з обов'язковим ураженням альвеол [122, 217].

Це захворювання набуло соціально-економічного значення через те, що спричиняє періоди непрацездатності та призводить до економічних збитків.

У практичній роботі лікаря має місце гіподіагностика цього захворювання. Несвоєчасна і недосконала діагностика, відповідно неправильне лікування спричиняють розвиток різноманітних ускладнень пневмонії [9, 80].

Відомо, що супутні захворювання суттєво змінюють фізіологічні процеси організму та знижують його адаптаційні можливості, і зокрема, впливають на перебіг запалення [97, 158]. Статистика клінічних досліджень вказує, що патологія серцево-судинної системи займає провідне місце за розповсюдженням, основною причиною якої є некротичні процеси в міокарді, що виникли як результат метаболічних порушень [50, 137]. Проведені попередні дослідження гострого адреналінового ушкодження міокарда, яке є експериментальною моделлю ішемічної міокардіодистрофії, доводять суттєвий його вплив на стан неспецифічної резистентності та імунної реактивності організму, розвиток ендотоксемії та циркуляторної гіпоксії, активацію процесів вільнорадикального окиснення [98, 144, 214]. Проте, залишається невідомим вплив зміненої реактивності організму, зумовленої гемодинамічними порушеннями внаслідок ішемічного

пошкодження міокарда при експериментальній пневмонії, на стан пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та фагоцитозу.

Досить часто у повсякденній діяльності кардіолога і пульмонолога спостерігаються клінічні випадки поєднаної патології дихальної та серцево-судинної системи, серед яких особливе місце займають пневмонія і ішемічна хвороба серця.

На сьогодні уже відомі етіологічні чинники формування пневмонії і ішемічної хвороби серця, проте механізми їх розвитку повністю не з'ясовані. Невивченими залишаються питання, які стосуються порушень процесів ліпопероксидації і стану активності ферментів антиоксидантної системи в легенях, міокарді, стану фагоцитозу у морських свинок в патогенезі експериментальної пневмонії, яка змодельована на тлі адреналінового пошкодження міокарда. У плані корекції порушень вільнорадикального окиснення за умов поєднаної дії запального процесу в легенях і пошкодження міокарда адреналіном перспективним є застосування біофлавоноїдів, серед яких особливе місце займає природній флавоноїд – кверцетин, а саме – його водорозчинна форма – корвітин, який має антиоксидантні, протизапальні, протинабрякові, антигістамінні та імуномодельюючі властивості [24, 44, 62, 82].

У доступній нам літературі відсутні дослідження, які стосуються вивчення впливу корвітину на показники прооксидантної і антиоксидантної систем та фагоцитарної активності лейкоцитів при пневмонії на тлі адреналінової міокардіопатії. Власне, це визначає актуальність проведених нами експериментальних досліджень і вказує на доцільність пошуку нових способів корекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Патофізіологічні механізми розвитку алергічних і запальних процесів на різних рівнях організації, особливості реактивності

організму та їх фармакологічна корекція” (№ державної реєстрації 0106U012669). Дисертант є співвиконавцем теми.

Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ і НАМН України “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 72 від 14 травня 2009 року).

Мета дослідження: з’ясувати патогенетичні особливості розвитку експериментальної пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та встановити ефективність корвітину в її корекції.

Завдання дослідження:

1. Оцінити особливості змін показників пероксидації ліпідів і активності ферментів антиоксидантного захисту в легенях при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда.

2. Визначити функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем в міокарді за умов розвитку експериментальної пневмонії на тлі пошкодження міокарда адреналіном.

3. Вивчити вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту у крові при пневмонії на тлі адреналінової міокардіопатії.

4. Дослідити особливості порушень фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові за умов поєданого впливу запального процесу в легенях і адреналінового пошкодження міокарда.

5. Встановити можливість фармакокорекції виявлених метаболічних змін при пневмонії на тлі адреналінової міокардіопатії антиоксидантом корвітином.

Об’єкт дослідження: експериментальна пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда.

Предмет дослідження: активність пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в легенях, міокарді, крові і неспецифічна резистентність організму морських свинок з пневмонією на тлі адреналінової міокардіопатії без та за умов корекції корвітином.

Методи дослідження:

- біохімічні: визначення в крові, легенях, міокарді концентрації дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, активності супероксиддисмутази і каталази;
- лабораторні: визначення в крові фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, НСТ-тесту без і після стимуляції;
- математичні: опрацювання цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше з'ясовано зміни функціонального стану систем ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в легенях, міокарді і крові в динаміці розвитку експериментальної пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та доведена їх участь в механізмах розвитку.

Уперше показано активацію пероксидного окиснення ліпідів у міокарді при пневмонії у тварин, які зазнавали гострого адреналінового пошкодження міокарда, що викликає зниження активності супероксиддисмутази і каталази на 7-у і 14-у доби експерименту.

Встановлено, що розвиток пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда (на 1-у, 7-у і 14-у доби) викликає поступове зростання активності процесів ліпопероксидації і компенсаторне підвищення активності ферментів антиоксидантної системи в легенях (на 1-у і 7-у доби) та наступне виснаження антиоксидантного захисту на 14-у добу експерименту.

Доведено, що на усіх етапах (1-а, 7-а і 14-а доби) розвитку пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда відбувається активація вільнорадикального окиснення ліпідів та зростання активності каталази в крові лише на 7-у добу експерименту. Виявлено суттєве зростання показників фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові, особливо на 1-у добу спостереження при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда. На 14-у добу розвитку пневмонії показники

фагоцитозу наближалися до рівня інтактних тварин. Вперше доведена коригуюча дія корвітину на показники прооксидантної (знижується вміст малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів у легенях і міокарді) та антиоксидантної системи (зростає активність каталази в міокарді і легенях) за умов розвитку пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати розширюють існуючі уявлення про патогенез пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда і можуть бути використані в подальшій науково-дослідній та педагогічній роботі. Патогенетичне обґрунтування ефективності препарату корвітину при лікуванні пневмонії дозволяє рекомендувати його для подальшого дослідження та можливого впровадження в клініку з метою включення його до комплексної терапії і розробки методичних рекомендацій.

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

Особистий внесок здобувача. Автором відповідно до поставленої мети і завдань дослідження самостійно було проведено пошук, огляд літератури за темою роботи, виконано усю експериментальну роботу, статистично опрацьовано одержані результати, написано та оформлено дисертацію та автореферат. Висновки сформульовані разом із науковим керівником. Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача.

У наукових працях, опублікованих в співавторстві, а також в актах впровадження, які стосуються науково-практичної новизни, викладено дані, що отримані автором у процесі виконання дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи оприлюднені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2011), на науково-практичній конференції «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх хвороб» (Запоріжжя, 2011), на II Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини» (Вінниця, 2011), на XVII Міжнародній і IX спеціалізованій виставках «Новітні науково-навчальні досягнення медицини транспорту» (Миколаїв, 2011), на X читаннях ім.В.В.Підвисоцького (Одеса, 2011).

Публікації. Результати дисертації викладено у 9 друкованих працях, з них 4 – у наукових фахових виданнях України, 5 тез доповідей на вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференціях.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПНЕВМОНІЇ І АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА. КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА КОРВІТИНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Патогенез пневмонії

Одними з найбільш поширених захворювань людства залишаються хвороби органів дихання, котрі займають чільні місця за кількістю днів непрацездатності, інвалідизації населення та смертності, що завдають значних економічних збитків [65, 103, 122, 130, 147, 148, 159, 160].

Пневмонія займає 30-40 % від усіх захворювань легень, а у структурі загальної захворюваності – лише 0,33 % [9, 99, 100, 161].

На сьогодні уже відомі етіологічні фактори пневмонії, проте є до кінця не вивченим є її патогенез. У механізмі її розвитку важливу роль відіграє інфекційний збудник, який потрапляє із зовнішнього середовища у легені. Бронхогенний шлях, окрім гематогенного і лімфогенного, є найчастішим для проникнення інфекції в респіраторні відділи легень і вважається основним (86 % випадків) для розвитку як позалікарняної, так і госпітальної пневмонії [122, 131, 162, 163, 238]. При цьому суттєву роль відіграють здатність окремих мікроорганізмів (гемофільна паличка) до адгезії на поверхні бронхіального та альвеолярного епітелію. Здебільшого збудники розмножуються на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, а потім звідси потрапляють у бронхи та легені. Як правило, відбувається мікроаспірація секрету ротоглотки та вдихання аерозолі, який містить мікроорганізми. Для того, щоб інфекція далі потрапляла через бронхи в альвеоли необхідні наявність дефектів бронхів як вродженого, так і набутого характеру, що впливають на елімінацію інфекційного агенту. За умови нормального функціонування механізмів “самоочищення” трахеї та бронхів

аспірований секрет видаляється і не викликає розвиток пневмонії. У разі їх порушення виникає гостре запалення легень [66, 104, 114, 151, 169, 170, 234].

Інші, гематогенний та лімфогенний шляхи інфікування респіраторного тракту зустрічаються лише за наявності вторинних пневмоній. Гематогенний шлях розвитку пневмонії спостерігається при загальноінфекційних захворюваннях, сепсисі, ендокардиті тристулкового клапану, септичному тромбофлебіті тазових вен. Здебільшого можливості лімфогенного розповсюдження інфекції з наступним розвитком пневмонії спостерігаються у разі поранення грудної клітки [63, 172, 181, 212, 233].

Відомо, що існує ще один шлях проникнення інфекції у легені. Це безпосереднє поширення її з сусідніх уражених органів – *per continuitatem* (при абсцесі печінки). Надходження збудника пневмонії в легені може бути як екзогенним, так і ендогенним шляхами [171, 174, 184, 211].

В патогенезі гострих пневмоній суттєве значення мають специфічні та неспецифічні реакції організму, що скеровані на знищення збудника хвороби [8, 86, 92, 103, 106, 175, 185, 186, 216, 230].

У розвитку пневмонії вирішальне значення має система місцевого бронхопульмонального захисту та захисні фактори організму. До місцевої бронхопульмональної системи захисту відносять: бронхопульмоногенну імунну систему, мукоцільарний транспорт, протиінфекційні фактори бронхіального секрету (лізоцим, лактоферин, інтерферон); альвеолярні макрофаги, сурфактант [241, 242]. Відомо, що при пневмонії знижується ефективність місцевих факторів імунного захисту – активність лізоциму, лактоферину, секреторного Ig A, зменшується концентрація антитіл [65, 179, 229]. Спостерігається зниження рівня гуморальних імунних факторів – Ig A, M, G у разі затяжного перебігу пневмоній. Відбувається зниження також показників клітинного імунітету – фагоцитарної активності лейкоцитів та альвеолярних макрофагів [92, 176, 177, 190, 228, 235]. Це сприяє внутрішньоклітинному паразитуванню мікроорганізмів та вірусів, дисемінації та прогресуванню запального процесу легенях. Такі зміни

можуть передувати розвитку пневмонії, особливо в осіб з хронічним бронхітом, пневмосклерозом, які тривалий період палять, або виникати в процесі формування гострої інфекції в бронхах і легенях. Це особливо є характерним для гострої респіраторної вірусної інфекції, яка пригнічує як гуморальні, так і клітинні механізми імунітету, викликає функціональні і морфологічні зміни миготливого епітелію, порушує дренажну функцію бронхів та мукоцільярного кліренсу [95, 261, 262]. Аспіровані віруси проникають в епітеліальні клітини верхніх дихальних шляхів і бронхів, викликаючи їх некроз. Уражені епітеліальні клітини злущуються, а деепітелізовані поверхні, особливо у разі порушеного мукоцільярного кліренсу та зниженої фагоцитарної активності нейтрофілів і альвеолярних макрофагів інфікуються бактеріями. Це призводить до запалення стінок трахеї, бронхів, бронхіол, сприятливих мов для розвитку та прогресування пневмонії [95, 120, 152, 168, 180].

Оцінюючи імунологічний статус хворого на пневмонію, необхідно враховувати зв'язок захворювання з перенесеною вірусною інфекцією, збільшенням вмісту Т-супресорів та зменшенням кількості Т-хелперів [92, 135, 136, 182, 183, 226, 246].

Для циклічного перебігу пневмонії з перших днів захворювання характерним є виявлення бактеріального антигену в зростаючих титрах з поступовим зниженням його рівня до 20-25 дня хвороби (тобто в період клінічного одужання) при одночасному інтенсивному підвищенні вмісту протимікробних антитіл після 10-го дня хвороби. Більше ніж у половини хворих на пневмонію спостерігається зниження числа і активності Т-лімфоцитів, процент фагоцитованих клітин, фагоцитарного індексу і числа лізосом в моноцитах. При цьому зменшується вміст В-клітин, який виявлений лише у 14,3 % випадків [114, 120, 150, 227, 247].

Роботою [150, 151] встановлено зростання числа Т-лімфоцитів у крові при пневмонії, а з розвитком затяжного перебігу та наявності бронхоектазів – зменшувалось.

Відомо, що гострий перебіг пневмонії завжди супроводжується підвищенням активності інгібітора трипсину. У хворих з низькою активністю трипсину на початку хвороби розрешення пневмонії зтягується, активність інгібітора трипсину не нормалізується впродовж 3-4 тижнів [1, 5, 38].

У хворих з пневмонією на 21-30-й день хвороби спостерігалось зниження в крові вмісту гаптоглобіну і мукопротеїну. У пацієнтів із зтяжним перебігом захворювання ці показники підвищувались у крові. Нормалізація рівня гаптоглобіну і мукопротеїну свідчить про повне відновлення структури порушеної тканини або ремісію захворювання.

Окремі автори вважають, що провідну роль в патогенезі пневмонії мають фактори, які порушують динамічну рівновагу між макро- і мікроорганізмами [9, 48, 164, 165].

Найчастіше такими факторами є переохолодження (розлад мікроциркуляції і порушення мукоцільярного кліренсу), і гостра респіраторно-вірусна інфекція (пригнічення місцевих захисних факторів), вогнищева інфекція, перевтома, гіповітаміноз, стрес, які знижують резистентність організму [48, 120, 195, 197, 249, 252].

Бактерії, які потрапили в респіраторну зону і не зустріли протидії, інтенсивно репродукуються та активізуються. Наприклад пневмокок, що виділяє ферменти (гемолізину, гіалуронідазу і лейкоцидин) призводить до різкого порушення судинної проникності та розвитку альвеолярної ексудації [209, 211]. На даному етапі інфекція розповсюджується від альвеоли до альвеоли через пори Кона, а також через канали Ламберта, які з'єднують бронхіоли з альвеолами суміжних ацинусів, що розміщено поблизу. Цей процес образно порівнюють з "розстіканням масляної плями на папері" [114, 151]. Обмежують міграцію мікроорганізмів лише щільні листки вісцеральної плеври. У зв'язку з цим, запальний процес навіть при крупозній пневмонії обмежується лише однією часткою. В альвеолах ексудативний процес проходить декілька фаз, який характеризується послідовним потраплянням у просвіт плазми і відкладання фібрину, виходом еритроцитів і лейкоцитів.

Патологоанатоми називають цю стадію приливу, червоного та сірого опечінкування. Період підвищеної судинної проникності супроводжується потраплянням в артеріальну кров збудників та їх токсинів [1, 5, 9, 114, 166, 167, 206, 208, 210, 240, 245, 251, 265].

Початковий період захворювання таким чином характеризується транзиторною бактеріємією артеріального русла, при якій відбувається санація крові в капілярній сітці. Це зазвичай не дає можливості розвиватись гематогенному реінфекуванню легенів. Зумовлена гіперергічна реакція при крупозній пневмонії анафілактоїдною відповіддю сенсibilізованого організму до пневмокока, якщо розповсюдження збудника відбувається здебільшого перибронхіально, тоді надалі трансальвеолярна міграція є блокована мобілізованими захисними резервами, або в результаті своєчасного лікування, пневмонічний процес локалізується на рівні вогнищ, які мають розміри 1-2 см в діаметрі з тенденцією до злиття. Зона інфільтрації у таких випадках не перевищує 1-2 сегменти, а ділянка подразнення плеври відповідає площі проекції цих сегментів. Реакція організму в таких випадках характеризується як норма або гіпоергічна [120, 197, 198, 199, 253, 255, 256].

Після зменшення ексудації настає фаза зниженої судинної проникності, доходючи аж до інтенсивності капілярного кровообігу не лише в інфільтративній зоні, але і перифокально, прилеглих до вогнища ділянках легеневої тканини. Цей період характеризується прогресивним зменшенням інтоксикаційних ознак і відповідає початку розрешення пневмонічного процесу [9, 95, 114, 188, 189, 191, 201, 257].

Важливе значення у механізмах розвитку пневмонії має розвиток сенсibilізації організму до інфекційних агентів – збудників захворювання, вираженість якої визначає особливості клінічного перебігу пневмонії. Відомо, що крупозну пневмонію розглядають як прояв гіперергічної реакції організму, в цей же час як норма або гіпоергічна реакція супроводжується розвитком вогнищевої пневмонії. Адекватна імунна реакція організму, утворення специфічних антиінфекційних антитіл має подвійне патогенетичне

значення. Це сприяє загибелі збудника хвороби, з іншого боку і в цьому напрямі діють і неспецифічні реакції організму – підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів, комплементарної, лізоцимної та бактерицидної активності сироватки. Формуються імунні комплекси, які складаються з інфекційного антигену (збудника захворювання) і антитіла до нього, що активізують систему комплементу і викликають розвиток імунозапальних реакцій в легеневій тканині [3, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 192, 193].

У патогенезі пневмонії важливу роль відіграє система гемокоагуляції та фібринолізу. Відомо, що посилення гемокоагулюючої та пригнічення фібринолітичної активності сприяє обмеженню зони запалення. Порушення балансу між утворенням фібрину та його руйнуванням, то це призводить до розвитку ускладнень [260, 263]. Переважання процесів розчинення та елімінації фібрину викликає деструкцію легеневої тканини, кровохаркання, легенеvu кровотечу, поширення запального інфільтрату. За умови переважання фібриногенезу це викликає карніфікацію легеневої паренхіми, утворення плевральних спайок та обструкцію бронхів [114, 195, 196, 258, 259]. Здебільшого гіперфібриногенемія є місцевою, що призводить до утворення тромбоцитарних емболів, які зумовлюють локальні геморагічні некрози легеневої тканини [12, 95, 120, 200, 202, 264].

Результатами клінічних досліджень показано, що однією з важливих ланок патогенезу пневмонії є зміни вмісту мікроелементів, які приймають участь в транспорті кисню, тканинному диханні, процесах дезінтоксикації та репарації [95]. Автори описували виражений дефіцит міді, при гострій пневмонії пояснюють тим, що мідь є каталізатором багатьох біологічних процесів і посилено він витрачається для синтезу молекул церулоплазміну, активність якого при цьому захворювання підвищується [95].

Виявлено, що при пневмонії, особливо в період вираженої клінічної картини, зростання концентрації заліза в організмі. Це очевидно пов'язано з тим, що частина цього мікроелементу відкладається в печінці (депо) і в ній синтезуються складні залізовмісні органічні сполуки, які використовуються

для нормалізації порушених окисно-відновних процесів. Зростання активності карбоангідрази в крові та збільшення вмісту цинку в організмі розглядається к одна з компенсаторних реакцій, що сприяє виведенню вуглекислоти з крові та збільшення її дихальної активності [95].

У хворих на ГП підвищення вмісту кобальту має складний компенсаторно-захисний механізм, який спрямований на стимуляцію імуногенезу [95, 96].

Має значення у розвитку пневмонії підвищення проникності капілярів та лізосомних мембран, які виникають під дією бактеріальних токсинів. Це призводить до зростання активності лізосомальних ферментів у сироватці крові [76, 77, 80, 120].

У механізмах розвитку пневмонії важливе значення має перекисне окиснення ліпідів. Виявлено прямий зв'язок та залежність між гостротою (важкістю) запальної реакції та ступенем активації ПОЛ – насамперед безпосередньо у вогнищі запалення, а також в гуморальних середовищах організму – крові, плазмі, лімфі, спинномозковій рідині, куди ці продукти потрапляють вторинно із запального вогнища [2, 6, 7, 11, 28, 32, 33]. У таких випадках етіологія запалення, ділянка ураження, участь мікроорганізмів (асептичне або інфекційне запалення) відіграє лише вторинну роль – реакція активації ПОЛ завжди присутня. Ці результати ще раз підкреслюють універсальність реакції активації ПОЛ як патогенетичної ланки стресу, одним з видів якого є запалення [35, 36, 41, 94, 99, 122]. Відомо, що ступінь активізації ПОЛ при запальних захворюваннях проявляється насамперед зростанням кількості первинних продуктів ПОЛ (вільних радикалів, гідропероксидів, ліпідних пероксидів) і свідчить про гостроту та важкість запалення. Встановлено, що ранній період розвитку запального процесу характеризується реактивним компенсаторним збільшенням антиоксидантної активності, вмістом відновленого глутатіону та інших ендогенних антиоксидантів, який змінюється їх зниженням у разі довготривалого запалення [10, 22, 39, 46, 47, 84, 85, 87, 88].

Відомо з літературних джерел, що за умов розвитку запалення, алергії, стресу порушується рівновага між прооксидантною і антиоксидантною системами [115, 116, 117, 118, 119, 121, 124, 218, 220]. Таким чином, можна стверджувати, що активізація ПОЛ – невід’ємна складова частина, важлива ланка запального процесу, яка відображає і характеризує його гостроту, важкість, особливість перебігу, ефективність лікувальних заходів [154, 155]. Дія бактеріальних токсинів, медіаторів запалення, гіпоксія створює умови для підсилення окиснення ліпідів клітинних мембран, активізації ендogenous фосфоліпаз, зниження антиоксидантів [85, 94, 120, 221, 223]. Деструкція мембранних структур супроводжується накопиченням токсичних продуктів пероксидного окиснення ліпідів: перекисів, гідроперекисів, жирних кислот, лізофосфоліпідів. Виявлено, що у хворих на ГП значно активізується ПОЛ, при цьому утворюються вільні радикали і перекисні сполуки. Останні спричиняють безпосередній пошкоджуючий вплив на легеневу тканину, сприяють розвитку в ній запального процесу. Разом з тим, продукти ПОЛ підвищують проникність лізосомальних мембран легеневої тканини, що призводить до виходу з лізосом протеолітичних ферментів, які мають пошкоджуючу дію на клітини. Встановлено, що продукти ПОЛ значно знижують активність основного інгібітора протеаз – α_1 – антитрипсину [134, 156, 224, 225]. Активізація ПОЛ і висока активність протеліозу створюють сприятливі умови для розвитку пневмонії [156]. При пневмонії виявлено виражену активізацію процесів ПОЛ, яка проявлялась підвищенням вмісту дієнових кон’югат і малонового диальдегіду та зниженням активності супероксиддисмутази у крові хворих. У хворих на крупозну пневмонію встановлено нестабільність мембран та дефіцит ендogenous антиоксидантів в плазмі крові є вищим ніж у пацієнтів з вогнищевою пневмонією. Дослідження мембранодеструктивних змін дозволяє більш точно визначити завершеність запального процесу в легенях та обґрунтувати лікувальне застосування антиоксидантів [108, 120].

У роботі визначалась інтенсивність процесів пероксидації (початкового

та завершального етапів) та стан антиоксидантної системи у хворих на пневмонію у різні періоди її розвитку [107, 108, 109]. Встановлено, що вміст дієнових кон'югат та малонового диальдегіду в сироватці крові на першу добу розвитку захворювання зростає. Водночас з цим підвищувалась активність ферментів антиоксидантної системи. Рівень каталази і супероксиддисмутази зростає в крові хворих в порівнянні з групою здорових осіб. Великої уваги заслуговують зміни співвідношення між активністю супероксиддисмутази і вмістом дієнових кон'югат, яке характеризує баланс між утворенням продуктів пероксидного окиснення ліпідів та можливостями їх утилізації. Так на першу добу від початку захворювання не виявлено статистично достовірних відмінностей між показниками хворих на пневмонію та здоровими особами. Одержані дані свідчать про достатню функціональну здатність ферментативної ланки антиоксидантної системи елімінувати продукти ПОЛ [107, 108].

Виявлено, що через 4 доби від початку захворювання у сироватці крові хворих виявлено подальше збільшення вмісту ДК і малонового диальдегіду. Поряд з цим активність каталази зростала, а показники супероксиддисмутази знижувалась порівняно з контрольними величинами [109].

Встановлено, що на пізньому етапі розвитку пневмонії (10-а доба) в сироватці крові пацієнтів відбувалось подальше накопичення продуктів пероксидного окиснення ліпідів. Водночас на відміну від попередніх показників активність каталази та супероксиддисмутази знаходилась на рівні контрольних величин здорових осіб [108].

Одержані результати дозволяють констатувати про те, що процеси пероксидації ліпідів (утворення їх продуктів) значно перевищують можливості ферментативної ланки антиоксидантної системи [107, 108, 109].

Отже, дослідження показників пероксидного окиснення ліпідів та окремих ферментів антиоксидантної системи у сироватці крові хворих на пневмонію показало зростання вмісту дієнових кон'югат і малонового диальдегіду та зниження активності каталази і супероксиддисмутази

особливо на 4 та 10 доби розвитку захворювання. Ці дані дають змогу охарактеризувати окремі патофізіологічні механізми розвитку пневмонії (прооксидантно-антиоксидантні процеси) в різні періоди формування захворювання, мати ширше уявлення про патогенез, удосконалити діагностику і обґрунтувати один з напрямків комплексної патогенетичної терапії, яка б була спрямована в кінцевому результаті на одужання хворого [120].

В роботі вивчалась також інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів за допомогою дослідження дієнових кон'югат та малонового диальдегіду у сироватці крові хворих при пневмонії в залежності від ураження запальним процесом цілої частки легені та окремих її сегментів [107].

Результати дослідження показали, що у хворих на крупозну пневмонію спостерігається значне підвищення вмісту дієнових кон'югат та малонового диальдегіду в порівнянні з контролем. Подібний процес простежується також у пацієнтів з меншою площею запального ураження легенів при вогнищевій пневмонії. Досліджувані тести у цій групі теж зростають, проте спостерігаються дещо нижчі величини ніж при крупозній пневмонії [109]. Цей факт пояснюється тим, що за умови розвитку запального процесу в легенях, який охоплює цілу частку, відбуваються більш глибокі гіпоксичні процеси, ніж при ураженні лише сегментів. Це, очевидно, суттєво впливає на інтенсифікацію утворення продуктів пероксидного окиснення ліпідів [108].

Результати дослідження активності супероксиддисмутази і каталази у сироватці крові хворих на пневмонію показали більш суттєве зниження при крупозній, ніж у пацієнтів з вогнищевою пневмоніями, порівняно з контролем, що свідчить про пригнічення ферментативної ланки антиоксидантної системи, яка нездатна повністю нейтралізувати продукти утворення пероксидного окиснення ліпідів [107].

Таким чином проведені дослідження авторами [107, 108, 109] показують, що у хворих на крупозну на відміну від вогнищевої пневмонії

спостерігається більш висока активізація процесів пероксидного окиснення ліпідів та суттєвіше пригнічення активності ферментів антиоксидантної системи. Одержані дані свідчать про те, що, очевидно, механізми пошкодження переважають над механізмами захисту у хворих на крупозну пневмонію і запальний процес на нашу думку в легенях може набувати затяжного характеру, який потребуватиме більш інтенсивнішої комплексної терапії ніж у хворих на вогнищеву пневмонію.

І.В.Поляниц [107, 108, 109] встановила, що у хворих чоловіків на пневмонію зростала інтенсивність процесів пероксидації ліпідів.

Всупереч цьому активність супероксиддисмутази і каталази знижувалась у сироватці крові. Одержані результати показують, що у чоловіків відбувається інтенсивне утворення продуктів ПОЛ та неспроможність ферментативної ланки їх утилізувати.

У хворих жінок на пневмонію спостерігається підвищення рівня дієнових кон'югат та малонового діальдегіду. Активність ферментів антиоксидантного захисту навпаки знижувалась.

Отже, проведені дослідження виявили, що у хворих чоловіків містилося у сироватці крові більше дієнових кон'югат та малонового діальдегіду, активність супероксиддисмутази і каталази була нижчою, ніж у жінок хворих на пневмонію. Таким чином, можливості ферментативної ланки антиоксидантної системи елімінувати продукти пероксидного окиснення ліпідів є вищими у жінок хворих на пневмонію ніж у чоловіків. З цього приводу можна висловити думку про те, що у жінок, очевидно, легше і швидше перебігає запальний процес в легенях, ніж у чоловіків, тому, що в останніх механізми пошкодження значно переважають механізми захисту організму [107, 108].

Ферменти є одним з неспецифічних показників загальнофізіологічної реактивності організму. Відомо з літературних джерел, що трансферази широко розповсюджені в таких тканинах органів людини, як серце, печінка,

скелетні м'язи, нирки і менше їх є у легенях та підшлунковій залозі, селезінці [11, 122].

У клініці внутрішніх хвороб дослідження ферментів у крові проводять з метою встановлення діагнозу, оцінки ефективності лікування та ступеня видужання [11, 104]. Автори [11, 104] вважають, що немає жодного ферменту, механізм дії якого був би до кінця з'ясованим. Проте здебільшого усі схеми розглядаються як „гіпотетичні” або погоджуються з отриманими даними. Тому немає абсолютних аргументів вважати, що вони відображають істинний процес.

Причиною ферментемії вважають пошкодження мембран та збільшення їх проникності для внутрішньоклітинних ферментів. Останні, як відомо з літератури можуть з'являтися у циркулюючій крові, виходячи з пошкоджених тканин [86, 106].

Встановлено, що активність трансфераз у сироватці крові хворих на гостру пневмонію залежить від тривалості запального процесу показало однонаправленість змін – підвищення АСТ і АЛТ у пацієнтів з пізніми термінами захворювання, що свідчить про розвиток гіперферментемії, яка очевидно є наслідком пошкодження клітин або збільшення продукції ферментів у тканинах, які є багатими на них [107, 120]. Одержані результати дали можливість виявити зміни активності трансфераз у хворих при ГП лише з тривалим перебігом захворювання, а також оцінити, що ці процеси, які пов'язані з порушеннями ферментативної активності не є першочерговими, основними в патогенетичній ланці цього легеневого захворювання [107, 108]. Вважається, що одним з провідних механізмів пошкодження клітин може бути насамперед активізація процесів пероксидного окиснення ліпідів через те, що показники, які характеризують стан прооксидантної та антиоксидантної систем зазнають суттєвих змін у хворих на ГП уже з перших днів захворювання. Згодом, як видно з вищевикладеного матеріалу, через 10 діб розвитку запального процесу в легенях очевидно пошкоджуються клітини, з яких у кров виділяються ферменти [107, 108, 109].

Відомо, що гіпоксія та запальний процес у легенях при пневмонії викликають підсилення процесів пероксидного окиснення ліпідів, які дестабілізують мембрани мітохондрій та лізосом і супроводжуються виходом ферментів з клітин у кров [76].

Виявлено зростання активності трансфераз у сироватці крові в залежності від величини запального процесу в легенях при крупозній в цей же час ці показники були менш високими, проте зростали, ніж при вогнищевій пневмонії в порівнянні з контролем [107].

І.В.Поляниц [108, 109] встановила, що рівень активності АСТ і АЛТ залежить від величини запального процесу в легенях, а саме у хворих на крупозну пневмонію, при якій уражається ціла частка органу призводить до вищих показників гіперферментемії ніж у пацієнтів з вогнищевою пневмонією, в яких є локальний запальний процес у межах сегменту, часточки або ацинуса спостерігається незначне підвищення ферментів у сироватці крові [120].

Відомо з літературних джерел, що електроліти приймають активну участь в алергічних, запальних процесах, при гіпоксії [32, 76, 86].

Встановлено, що рівень електролітів (калію, натрію та кальцію) у сироватці крові хворих на ГП, якщо запальний процес тривав відносно короткий час (до 1 доби) не спостерігається суттєвих змін електролітного обміну. Змінювався рівень натрію – він почав помірно зростати і досягнув найвищих величин у пацієнтів з тривалістю захворювання на 10 добу. Водночас у цьому періоді ГП рівень калію знижується [108].

Встановлено, що рівень кальцію, калію та натрію при гострій вогнищевій пневмонії у сироватці крові не відрізнявся від контрольних величин. Натомість у хворих з крупозною пневмонією, в яких уражається як правило ціла частка органу спостерігається зниження калію та підвищення вмісту натрію у крові порівнянні з контролем. Виключення становить кальцій, який не змінюється у хворих при крупозній пневмонії [107].

Отже, автор виявила, що величина (площа) запального ураження легень впливає на рівень калію та натрію у сироватці крові хворих на ГП і не викликає суттєвих змін по відношенні до вмісту кальцію [107, 108].

Важливу роль в протиінфекційному захисті організму відіграють фактори неспецифічної резистентності. Поліморфно-ядерні лейкоцити (ПЯЛ) – одні з провідних ланок цієї системи [86, 106]. Вони складають біля 60 % від усіх циркулюючих лейкоцитів периферичної крові. Нейтрофіли разом з макрофагами приймають активну участь в поглинанні та дезінтеграції антигенів, інфекційних агентів, які продукують ряд противірусних і бактерицидних речовин, медіаторів. Виконуючи важливе призначення в реакціях запалення, ПЯЛ інтегрують їх з імунними реакціями. Значно поглибилися і розширилися знання за останнє десятиліття про бактерицидні та імунні механізми поліморфно-ядерних лейкоцитів. Власне на цьому ґрунті появилася низка нових методів виявлення функціонального стану цих клітин. Проводячи аналіз літератури з даного питання слід відмітити, що здебільшого для вивчення ПЯЛ при захворюваннях запального характеру використовують комплексний підхід. Це дає можливість з'ясувати взаємозв'язок різних параметрів складної бактерицидної системи ПЯЛ [86, 106].

Переважно більшу частину популяції поліморфно-ядерних лейкоцитів складають нейтрофільні гранулоцити. Найважливішими їх функціями є хемотаксис, фагоцитоз та секреція. Активізація нейтрофілів здійснюється під впливом фагоцитованих частин або клітин мікроорганізмів, імунних комплексів, компонентів комплементу [86, 106]. Активовані нейтрофіли є продуцентами ферментів, які відповідають за безпосереднє пошкодження тканин при імунних запальних процесах. Нейтрофіли беруть участь в реалізації імунокомплексного механізму пошкодження тканин. Вони відіграють суттєву роль в запальних та алергічних реакціях і є наслідком активації імунної системи. У нейтрофілів процес фагоцитозу так, як і у макрофагів, складається з шести етапів. Проте нейтрофіл суттєво відрізняється за своєю функцією від макрофага. Нейтрофіл фагоцитує лише один раз і після цього гине. Макрофаг

зазначену функцію виконує багато разів. У вогнище запалення, нейтрофіл потрапляє першим. Власне тут вони виділяють БАР, які стимулюють перехід у вогнище моноцитів, еозинофілів, лімфоцитів, базофілів. Разом з тим нейтрофіли здійснюють активізацію цих клітин [86, 106].

НСТ-тест був уперше застосований у клінічній практиці Park (1968) для проведення диференціальної діагностики бактеріальних та небактеріальних захворювань. Пізніше доведено, що цей тест є одним з об'єктивних показників для оцінювання функціонального стану ПЯЛ. Відомо, що у здорових людей лише невелика частина нейтрофілів (4-14%) має здатність спонтанно відновлювати солі тетразолію. За умови розвитку бактеріальних інфекцій відбувається активізація нейтрофілів і відповідно збільшується число "робочих клітин". Це явище супроводжується функціональним підвищенням активності компонентів ІМС (інтерлейкоцитомікробіцидної системи) – яке призводить до зростання числа нейтрофілів, що здатні відновлювати солі тетразолію. Власне визначити стан ІМС можна за допомогою дослідження НСТ-тесту [26, 86, 120].

Встановлено, що ПЯЛ приймають активну участь у формуванні ГП, а також свідчать про стимуляцію метаболічних процесів у лейкоцитах. В роботі виявлено зростання показників ФАЛ і НСТ-тесту, які були найвищими у хворих на ГП з пізніми термінами захворювання і є досить чутливими індикаторами запального процесу в легенях. Ці показники мають високу діагностичну цінність при даній легеневої патології, а також дозволяють характеризувати ступінь активності запального процесу, стан виліковності і одужання хворого [108].

Відомо, що при гіпоксичних, запальних та алергічних захворюваннях підвищуються показники пошкодження нейтрофілів (ППН) та лімфоцитів (ППЛ). Тести для визначення показників пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів запропоновані В.А.Фрадкіном ще у 1962 році, широко застосовуються в клінічних та експериментальних дослідженнях. Автор [122] вважає, що за допомогою ППН можна вивчати деякі механізми пошкодження клітин.

Встановлено, що ППН зростає у хворих при гострій пневмонії у ранні та пізні періоди розвитку захворювання, в порівнянні з контролем, що свідчить про наявність клітинних механізмів пошкодження нейтрофілів, які були найбільш виражені у пацієнтів з тривалістю захворювання до однієї доби [107, 108].

У патогенезі різних інфекційних захворювань у тому числі і при пневмонії бере участь алергічний компонент [120, 122]. З огляду на це підвищення показників – ППН і ППЛ при гострій пневмонії можна пояснити дією на нейтрофіли та лімфоцити імунного комплексу антиген-антитіло.

Сьогодні розрізняють “первинні” інфекції, викликані вірусами, з якими організм раніше не зустрічався (захворювання у цьому випадку розвивається гостро і залишає виражений імунітет) і “вторинні” зумовлені порушеннями імунного статусу організму. В основному вторинні запальні ураження легень розвиваються на ґрунті зниження резистентності. У цьому контексті стає очевидним і набуває важливого значення стан імунологічної реактивності при запальних процесах органів дихання.

Імунна система активно приймає участь в механізмах захисту організму, складається з чотирьох основних компонентів: 1) гуморального імунітету (В-клітин); 2) клітинно-опосередкованого імунітету (Т-клітин); 3) фагоцитарних клітин ретикулоендотеліальної системи і 4) комплементу [107, 120, 147]. Автор [147, 148] вважає, що дія захисних сил організму зумовлена трьома загальними фазами: 1- специфічне і неспецифічне розпізнання чужих антигенів, які опосередковані через Т і В-лімфоцити, макрофаги та активізацію комплементу за альтернативним шляхом; 2 – ампліфікація запальних реакцій із включенням специфічних та неспецифічних ефекторних клітин під дією компонентів комплементу і лімфокінів; 3 – участь макрофагів, нейтрофілів і лімфоцитів у фазі деструкції антигену. Ці фази у здорової людини відбуваються послідовно, переходячи з попередньої на наступну фазу, виконуючи при цьому захисну функцію. При порушенні будь-якої із зазначених систем захисту організму у людини відбувається розвиток механізмів пошкодження тканин і

клінічне проявляється захворюванням. Очевидно, в цьому зв'язку велике значення має вивчення специфічних і неспецифічних механізмів пошкодження та захисту при гострій пневмонії. Зрозумілим є також факт, що розподіл на специфічні та неспецифічні фактори організму носить більше теоретичний характер ніж практичний. Більше того, за рядом принципів позицій розмежувати ці підсистеми (фактори неспецифічного захисту і фактори специфічного реагування) імунітету неможливо. Так як наприклад, макрофаги як і фагоцити, відносяться до неспецифічного захисту. В цей же час, здійснюючи фагоцитоз, вони включаються у розвиток імунної відповіді, виконуючи при цьому імунорегуляторну функцію. Реакції неспецифічного захисту і специфічні реакції імунітету (змінюються, дублюються, запускають один одного, переплітаються) направляють свої механізми на підтримку гомеостазу організму [3, 86].

Роботою показано, що вміст Т і В-лімфоцитів у крові хворих в залежності від величини запального процесу в легенях змінювався неоднаково. Так при крупозній пневмонії спостерігалось зниження Т-лімфоцитів та підвищення рівня В-лімфоцитів. Водночас при іншій величині запального ураження легень (вогнищева пневмонія) показники Т-лімфоцитів також знижувались, проте у меншій ступені вираження, а В-лімфоцити не відрізнялись від контрольних величин, ніж при крупозній пневмонії [107, 108, 109, 150]. Ці результати свідчать про стимуляцію гуморального та пригнічення клітинного імунітету, включення неспецифічних механізмів захисту, наявність клітинних механізмів пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів при пневмонії. Такі процеси інтенсивніше перебігають та більше виражені у хворих на крупозну пневмонію, особливо з пізніми періодами розвитку захворювання ніж у пацієнтів з вогнищевою пневмонією [108].

1.2. Патогенез адреналінового пошкодження міокарда

Захворювання серцево-судинної системи займають провідне місце за розповсюдженням, а 40 % всіх летальних випадків у Європі є наслідком

патології кровообігу, здебільшого головною причиною яких є некротичні процеси міокарда, що розвинулися як результат метаболічних порушень [50, 68, 69, 83, 110, 112, 137, 139, 140, 141].

Катехоламіни, що є гормонами мозкового шару надниркових залоз та важливим нейротрансмітером центральної та периферичної нервової системи служать важливими регуляторами життєдіяльності організму в цілому та серцево-судинної системи зокрема [83, 142, 143, 231].

У 1895 році адреналін був вперше відкритим в екстракті наднирників, а у 1901 р. здійснено синтез його кристалічної форми. До групи катехоламінів належать норадреналін, дофамін, диоксифенілаланін, тирозин. Адренореактивними системами або адренорецепторами називають біохімічні системи тканин, які взаємодіють з катехоламінами. На сьогодні виділяють α - та β -, а потім α_1 - і α_2 -, β_1 - і β_2 -адренорецептори [133, 138, 194, 243].

У результаті експериментальних та клінічних досліджень виявлено, що периферична судиннозвужуюча дія адреналіна пов'язана із стимуляцією α -адренорецепторів, а подразнення β_2 -рецепторів викликає бронхорозширюючий ефект, сприяє розслабленню м'язів шлунку, кишківника, матки. Інотропна (кардіотонічна) дія адреналіну зумовлена їх стимулюючим впливом на β_1 -адренорецептори, які є локалізованими у міокарді, викликаючи при цьому значне підвищення сили та частоти серцевих скорочень та дилатацію його судин, метаболічні зрушення у бік активації аденілатциклази і акумуляції циклічного аденозинмонофосфату. Останній активує протеїнкіназу, яка каталізує фосфорилування низки ферментів, значно підсилює обмінні процеси і змінює метаболізм клітин [72, 254].

У фізіологічних концентраціях та при короткочасній дії така функціональна та метаболічна стимуляція не викликає патологічних зрушень. Відбувається це завдяки модуляторним компонентам адренергічного ефекту, зокрема таким, як десенситизація рецепторів, зменшенням їх густини та дії ендогенних адреноблокаторів. Разом з тим встановлено, що при значному і тривалому підвищенню рівня адреналіну у

крові, модуляторний компонент виявляється недостатнім, а сама реакція з адаптаційно-компенсаторної трансформується в патологічну із стійкими метаболічними, структурними та функціональними змінами у кардіоміоцитах [145, 146, 194, 266].

Однією з головних патогенетичних ланок у розвитку хронічної серцевої недостатності є активація симпатико-адреналової системи. Накопичено багато клінічних даних, які вказують про зв'язок між спортом і розвитком дистрофії міокарда в молодих спортсменів, ризик смерті у яких зростає в 10 разів [30, 59].

Відомо з літературних джерел, що роль катехоламінів у складному ланцюгу перетворень визначається їх кількістю та швидкістю метаболізму. Встановлено, що адреналін у великих концентраціях сприяє порушенню кровопостачання навіть у незмінених судинах, а за умов стимуляції серцевої діяльності та аритмогенної готовності міокарда провокує метаболічний дисбаланс у бік більшого використання кисню [83, 137, 250]. Показано, що надлишок катехоламінів може на 100 % підвищувати поглинання кисню міокардом, а коронарний кровоток зростає лише на 37 %, а робота серця – лише на 13 % [83].

Таким чином, збільшення коронарного кровотоку є недостатнім для забезпечення посиленого кисень-затратного обміну речовин. Невідповідність, яка виникає між потребами міокардав кисні і його постачанням коронарними судинами, що призводить до гіпоксії міокарда. Це спричиняє пригнічення ключової метаболічної ланки життєдіяльності клітин серця – енергетичний обмін, який необхідний для забезпечення таких енергозатратних функцій, як механічна, хімічна, електрична, осмотична. Зниження синтезу енергії та гальмування енергозалежних процесів є причиною функціонально-метаболічних порушень, що є характерним для гіпоксії міокарда [37, 178, 204].

Однією з головних ланок патогенезу пошкоджень серця є порушення процесів енергозабезпечення клітин при введенні великих доз катехоламінів.

Біохімічні, функціональні та структурні зміни, які виникають при цьому, характеризуються різким збільшенням у кардіоміоцитах концентрації цАМФ та іонів кальцію, активацією ПОЛ, що викликає стійкі пошкодження у них [138].

Літературні джерела вказують, що очевидна вирішальна пошкоджуюча роль відводиться утворенню вільних радикалів та розвитку патології серця на ґрунті накопичення перекисно модифікованих ліпопротеїдів [153, 178].

У результаті нестачі кисню як акцептора електронів в мітохондріях, саме до яких спрямовано основний потік кисню з позаклітинного середовища (близько 80-90 %) різко пригнічується окиснення субстратів циклу Кребса. Це у свою чергу, незворотно роз'єднує процеси окиснення та фосфорулювання, знижуючи концентрацію АТФ, креатинфосфату і збільшуючи вміст АМФ, АДФ, креатиніну і неорганічного фосфату, та провокує утворення активних форм кисню [101, 102].

Відомо з літератури, що поява ознак пригнічення енергозалежних процесів виникає вже при зниженні вмісту АТФ на 10-15 %, а зменшення її вмісту ще на 25-30 % призводить до повного їх припинення [204, 231].

Існує інший механізм посиленого утворення активних сполук при гострому дефіциті кисню полягає у протеолітичній конверсії ксантиндегідрогенази в ксантиноксидазу, яка активно продукує вільно радикальні сполуки кисню при окисненні пуринів [214].

Не є виключеною можливість швидкого утворення кисневих радикалів з безпосереднім метаболічним перетворенням адреналіну, кардіотоксичний ефект якого може реалізуватися за рахунок перекисної модифікації ліпідного бішару мембран [137, 138, 214].

На сьогодні доведено в експерименті, що суттєву роль у патогенезі гіпоксичного ушкодження міокарда відіграє активація процесів ПОЛ у мембранах кардіоміоцитів і ендотеліоцитів, що обумовлює пошкодження їх структур, порушення функції мембранозв'язуючих ферментів, підвищенню проникності мембран з наступною дезорганізацією роботи клітин та порушення функції серця [232, 267].

Відомо, що в умовах дії кардіотоксичної дози адреналіну в міокарді щурів відбувається розвиток структурних зворотних і незворотних змін кардіоміоцитів та порушень гемодинаміки із пошкодженням судин мікроциркуляторного русла. Ураження клітин робочого міокарда та мікрокапілярів наростали на 1-3-ю доби і до 14-ї доби відбувалося часткове і поступове відновлення вказаних структурних компонентів [105, 239, 244].

Встановлено, що ступінь некротичного пошкодження шлуночків серця адреналіном залежить від тривалості розвитку патологічного процесу, статі і віку тварин. Кардіотоксична доза адреналіну викликає інтенсивніше пошкодження міокарда шлуночків дорослих самців порівняно з дорослими самками. Старіння сприяє суттєвішому пошкодженню міокарда адреналіном, особливо у тварин жіночої статі [31, 70].

Результати проведених електронномікроскопічних досліджень, після введення адреналіну через 1 годину викликають структурну картину змін кардіоміоцитів: розширення простору Т-системи, дилатація саркоплазматичного ретикулума, фестончастість сарколеми, гіперскорочення міофібрил зі зменшенням довжини саркомеру; лізис міофіламентів, ізотропних дисків і елементів саркоплазматичного ретикулума, диспозиції протофібрил, просвітління матриксу мітохондрій; порушення цілісності і безперервності міофібрил за рахунок лізису одних фрагментів і гіперскорочення інших. Виявлено, що більш виражені деструктивні зміни у м'язовій оболонці серця відбуваються у гіперергічних тварин. На тлі суттєвих судинних розладів встановлено значне пошкодження структур саркоплазми (міофібрил, мітохондрій) [13].

Значна частина досліджень, присвячених вивченню змін резистентності та реактивності організму, які виникають на тлі АПМ. Було показано, що адреналінова міокардіодистрофія характеризується суттєвими порушеннями імунного гомеостазу організму, диспропорційно зростає вміст основних класів імуноглобулінів, рівень циркулюючих імунних комплексів, активність комплементу та пригнічується фагоцитарна активність лейкоцитів. Такі

зміни були більше виражені у старих тварин, що підтверджується тривалою реституцією їх імунологічних параметрів до 14-ї доби експерименту (вміст циркулюючих імунних комплексів у старих тварин відносно дорослих був вищим на 42,0 %, концентрація Ig A - на 35,2 %, Ig M - на 21,3 %, Ig G - на 26,6 %, а фагоцитарне число було нижчим на 17,1 %) [239, 244]. Подібні результати були отримані і при обстеженні хворих з інфекційними захворюваннями, які протікали на тлі хронічної серцевої недостатності [81].

Окремі науковці вважають, що виражена дисімуноглобулінемія та поліклональна активація імуноглобулінів, зростання кількості ЦК в перші доби після гострої АПМ, є, очевидно, результатом безпосередньої дії стресорного гормону адреналіну на імунокомпетентні органи і тканини [236].

Результатами досліджень встановлено, що розвиток гострої АПМ порушує функціональний стан міокарда, на що вказують достовірні зміни показників ЕКГ. Виявлено, що вже через 6 год після пошкодження спостерігається тахікардія (зменшення інтервалу RR на 10 % та, відповідно, підвищення частоти серцевого скорочення на 11 %). Разом з тим, в тварин з модельованою патологією має місце статистично значиме зростання систолічного показника за Фогельсоном-Чорногоровим на 12 % стосовно контрольних щурів, що є свідченням порушення скоротливої функції серця [83, 237].

Відомо, що пригнічення стану помпувальної функції серця відбивається на гемодинаміці організму, на що вказують динаміка плавальної проби, яка є достовірним показником рухової активності [83, 222]. АПМ призводить до прогресуючого зниження скоротливої функції міокарда. У процесі визначення толерантності тварин до фізичного навантаження встановлено, що через 1 та 24 год розвитку АПМ середній час тривалості плавання щурів зменшувався відповідно на 38 % і 49 % у порівнянні з контрольними тваринами [72, 73, 74, 75].

Слід зазначити, що експериментальна модель АПМ реально відображає перебіг гострого ішемічної хвороби серця, її нині широко використовують

для тестування та визначення ефективності протекторної дії цілого ряду нових фармакологічних засобів, які б могли зменшити пошкоджуючий ефект та сприяти швидшій реабілітації таких хворих [70, 71, 72, 91, 128, 129, 236, 243].

1.3. Коротка характеристика корвітину

Кверцетин – унікальна сполука рослинного походження, яка володіє широким спектром біологічної дії [49, 51, 60, 61].

У разі використання кверцетину суттєво покращуються показники імунітету: підвищується кількість Т-лімфоцитів, число циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4), нормалізується їх популяційний склад, підвищується фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів, знижується рівень ЦК [67, 78, 79, 82, 88, 93, 111].

Це потужний антиоксидант через те, що він блокує вільні радикали як ендогенного, так і екзогенного походження, шляхом гальмування вільно радикальної ліпопероксидації мембран, інгібуючи ключовий фермент метаболізму арахідонової кислоти – 5-ліпоксигеназу [125, 126, 127, 132].

Кверцетин має антигістамінну дію, яка проявляється в гальмуванні синтезу ферментів, відповідальних за дегрануляцію опасистих клітин і викид гістаміну [62]. Володіючи протизапальною та протинабряковою дією, кверцетин бере участь в обмінних процесах, нормалізує реологічні властивості крові, сприяє усуненню сладж-синдрому. Корвітин виявляє імуномодельючі властивості [78, 125, 149].

Відомо з літератури, що кверцетин використовують для лікування багатьох захворювань в клініці внутрішніх хвороб. Зокрема, при бронхіальній астмі, алергічних стоматитах, отруєннях блідою поганкою, ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарда, серцевій недостатності, нейроциркуляторній дистонії, раку сечового міхура, токсичних гепатитах, травмах, виразкових колітах, геморагічних діатезах, варикозному розширенні вен [34, 49, 67, 88]. Цей препарат суттєво знижує специфічну і неспецифічну

реактивність бронхів, має імунорегулюючу дію – поліпшує функцію субпопуляцій клітин системи імунітету (фагоцитозу, Т і В-лімфоцитів) [2, 23, 25, 29, 34, 40, 42, 43, 44, 45].

Ці особливості дії кверцетину і визначили доцільність його застосування для корекції порушень функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної системи за умов розвитку пневмонії на тлі АПМ. Під час проведення досліджень в нашій роботі була використана водорозчинна форма кверцетину – корвітину, розроблений і освоєний Борщагівським фармацевтичним заводом.

Таким чином, як видно з огляду літератури, що пневмонія – це гострий інфекційний процес, який переважно охоплює респіраторну частину легень, що має різноманітну етіологію і є досить розповсюдженим захворюванням, особливо в клініці внутрішніх хвороб. На сьогодні, не дивлячись на численні проведені як експериментальні, так і клінічні комплексні дослідження, патогенез пневмонії є недостатньо вивченим. Відомо, що супутні захворювання суттєво змінюють фізіологічні процеси організму і знижують адаптаційні можливості і, зокрема, впливають на перебіг запального процесу в організмі. У цьому контексті є важливе дослідження АПМ, яке є експериментальною моделлю ішемічної міокардіодистрофії, впливу його на стан неспецифічної резистентності організму і вільнорадикального окиснення. Зокрема, до кінця нез'ясованим є питання, яке стосується зрушень показників прооксидантної і антиоксидантної систем в легенях, серці, крові, а також фагоцитозу в тварин при пневмонії, що розвинулися на тлі адреналінового пошкодження міокарда в динаміці їх розвитку до та після застосування препарату корвітину.

У доступній нам літературі ми не знайшли таких досліджень, які стосуються вивчення дії корвітину на показники системи ліпопероксидації і антиоксидантного захисту та фагоцитозу при пневмонії на тлі АПМ. Останнє визначає актуальність та необхідність проведення подальших експериментальних і клінічних досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Розподіл тварин на групи

Дослідження проводили на 118 морських свинках (самцях) масою тіла 0,48-0,52 кг, які утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Тварин розподіляли на вісім груп. Перша – інтактні морські свинки (20) – контроль, друга – тварини з АПМ (14) на 1-у добу (до лікування), третя – морські свинки (14) з АПМ на 7-у добу (до лікування), четверта – морські свинки (14) з АПМ на 14-у добу (до лікування), п'ята – тварини (14) з ЕП на тлі АПМ на 1-у добу (до лікування), шоста – тварини (14) з ЕП на тлі АПМ на 7-у добу (до лікування), сьома – морські свинки (14) з ЕП на тлі АПМ на 14-у добу (до лікування), восьма група тварин – морські свинки (14) з експериментальною пневмонією на тлі АПМ на 14-у добу після лікування корвітином, який вводили у дозі 40 мг/кг дочеревинно впродовж 10 днів (з 4-ої по 14-у доби).

2.2. Експериментальна модель адреналінового пошкодження міокарда

Гостре адреналінове пошкодження міокарда моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18 % адреналіну гідротартрату («Дарниця», Україна) з розрахунком 1 мг/кг за методом О.О.Маркової [83].

2.3. Модель експериментальної пневмонії

Експериментальну пневмонію (ЕП) викликали за методом В.Н.Шляпникова, Т.Л.Солодова [157] шляхом інтраназального зараження

тварин над металевим підносом вкритим декількома шарами марлі, обробленої дезінфікуючим розчином. Тварин наркотизували в ексікаторі. Коли мускулатура тварин розслаблювалася, а дихання ставало частим та поверхневим їх клали черевом догори. Під час вдиху тварині вводили піпеткою інтраназально 0,5 мл. матеріалу, який містив *Staphylococcus aureus*. Поява ковтальних рухів свідчила про недостатню глибину наркозу, таку тварину відбраковували. Для найкращої аспірації введеного матеріалу тварин клали на спину, після чого впродовж декількох хвилин вони виходили з наркотичного стану.

За дві доби до постановки експерименту культуру *Staphylococcus aureus* переносили на чашки з м'ясо-пептонним агаром для одержання ізольованих колоній. Через 18 годин інкубації посівів при 37 °С з чашки в пробірці зі скошеним агаром відсівали декілька колоній *Staphylococcus aureus*. Для зараження використовувалися колонії *Staphylococcus aureus* у типовій 5-формі (з гладкою поверхнею). Після хлороформного наркозу проводили декапітацію тварин на першу, сьому і чотирнадцяту доби та забирали кров, легені і міокард для біохімічних досліджень.

2.4. Отримання гомогенатів легень та серця у тварин

Забирали шматочки міокарда та легень у тварин шляхом висічення через 1-2 хв після забою тварин. Впродовж 5-6 хв їх зберігали на льоді, потім їх обезкровлювали багаторазовою перфузією охолодженим фізіологічним розчином за допомогою голки і шприца, і дрібчасто подрібнювали ножицями.

Подрібнену тканину зважували і поміщали у скляний гомогенізатор з тефлоновим пестиком (МРТУ-42 1505-63). Для попередження нагрівання під час гомогенізації склянку гомогенізатора поміщали у мішечок з кусочками льоду. Гомогенізацію тканини проводили впродовж 30-50 с, роблячи декілька рухів склянкою вгору і вниз; швидкість обертання пестика

800-900 об./хв. Середовищем для гомогенізації був охолодений 5 мМ трис-НСL буфер рН 7,4, при чому кінцеве розведення гомогенату становило 1:9.

Отриманий тканинний гомогенат фільтрували через 2 шари марлі в пробірці для центрифугування. Для одержання щільної фракції і видалення не повністю зруйнованих клітин і ядер гомогенат центрифугували 10 хв при 3000 g ($t=0\pm 2$). В дослідженнях використовували надосадову рідину [4, 90, 113].

2.5. Методи дослідження

2.5.1. Визначення дієнових кон'югатів за методом Гаврилова В.Б., Мишкорудной М.И. [27]. До 0,2 мл плазми крові (0,2 мл гомогенату тканини) додавали суміш 2,0 мл ізопропілового спирту та 2,0 мл гептану. Потім струшували впродовж 15 хв. Далі додавали 1,0 мл розчину хлористоводневої кислоти (рН 2,0) та 2,0 мл гептану. Знову струшували. Через 30 хв після відстоювання та розшарування фаз відбирали верхній гептановий шар, і в ньому визначали оптичну густину при довжині хвилі 233 нм проти контролю. Як контроль застосовували зразок, в якому замість плазми крові є 0,2 мл води. Дієнові кон'югати виражали у нмоль/мл (г).

2.5.2. Визначення малонового діальдегіду здійснювали за методом Коробейникова Є.Н. [64]. У пробірку вносили 0,5 мл сироватки крові (0,5 мл гомогенату тканини) та додавали 5,0 мл 20 % розчину фосфорно-вольфрамової кислоти, попередньо перемішували та залишали в холодильнику на 15 хв. Згодом центрифугували при температурі 4 °С 15 хв при 2500 об./хв. Потім зливали надосадну рідину, а до осаду додавали 2,0 мл дистильованої води, 1,0 мл 0,8 % розчину тіобарбітурової кислоти. При цьому ретельно перемішували, слідкуючи за рН суміші, герметично закривали корками та інкубували проби 60 хв на водяній бані при 100 °С. Потім пробірки охолоджували та центрифугували при 6000 об./хв протягом

10 хв. Оптичну густину реєстрували в центрифугаті на спектрофотометрі СФ-46 за умови довжини хвилі 535 та 580 нм для виключення оптичного поглинання забарвлених комплексів тіобарбітурової кислоти речовинами неліпідної природи.

Здійснювали розрахунок за такою формулою:

$$C = 0,21 + 26,5\Delta D, \text{ де}$$

C – концентрація МДА в наномолях на 1 мл сироватки крові;

ΔD – показник $D_{535} - D_{580}$ в центрифугаті.

2.5.3. Визначення активності супероксиддисмутази проводили за методом Fried R. [187]. Попередньо підготовляли реакційну суміш, змішуючи 1,2 мл 0,15 М фосфатного буфера (рН 7,8), 0,1 мл 0,16 мМ феназинметасульфату, 0,3 мл 0,61 мМ нітросинього тетразолію.

Потім вносили 0,3 мл досліджуваної сироватки крові (0,3 мл гомогенату тканини) до цієї суміші. Запускали реакцію шляхом додавання до реакційної суміші 0,2 мл 1 мМ розчину НАД \cdot H $_2$. Струшували. Через 1 хв реакцію зупиняли 1,0 мл концентрованої оцтової кислоти. Оптичну густину визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Активність СОД була виражена в у.о./мл (г).

2.5.4. Визначення активності каталази проводили за методом Holmes R., Masters C. [207]. Спочатку підготовляли реакційну суміш таким чином: 1,9 мл 0,05 М фосфатного буфера (рН 8,0), 1,0 мл 30 мМ розчину пероксиду водню. До цієї суміші додавали 0,1 сироватки крові (0,1 мл гомогенату тканини), струшували та через 15 хв визначали оптичну густину на спектрофотометрі СФ-46 в кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм проти води з інтервалом 60 с. Визначали активність каталази в м.о./мл (г).

2.5.5. Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів крові проводили за методом Меншікова В.В. [89]. 1мл гепаринізованої крові центрифугували

10 хв. при 1000 об./хв. Плазму разом із лейкоцитами обережно відбирали і поміщали в центрифужисну пробірку. Додавали 0,5 мл середовища №199 і відмивали лейкоцити шляхом центригування при 1000 об./хв. протягом 10 хв. Надосадкову рідину видаляли, а лейкоцити, що знаходилися в осаді, дворазово ресуспендували у середовищі №199, при цьому кожний раз повторювали процедуру м'якого центрифугування.

Після останнього центрифугування піпеткою відбирали надосадкову рідину і частину клітинної суміші, залишаючи при цьому в пробірці 0,2 мл (10×10^6 клітин/мл) клітинної суміші у середовищі №199. З косога агару з добовою культурою епідермального стафілококу стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду змивали колонії мікробів. Використовували стандарт оптичного помутніння, розводили мікробну суміш до концентрації 1 млрд мікробних клітин на 1 мл. У пробірку вносили 0,3 мл цієї суміші, в якій містилися 0,2 мл лейкоцитів у середовищі №199 і додавали 0,15 мл пула донорських сироваток групи АВ (IV). Обережними рухами перемішували компоненти і ставили у термостат на 30 хв при 37 °С, після чого у пробірку додавали 5 мл підігрітого до 37 °С ізотонічного розчину натрію хлориду, струшували і центрифугували 10 хв при 1500 об./хв. Після цього надосадкову рідину видаляли і готували мазки з лейкоцитарної суміші і фарбували за методом Романовського-Гімза. Визначали:

- 1) фагоцитарний індекс (процент клітин, які вступили у фагоцитоз, від загальної їх кількості);
- 2) фагоцитарне число (середнє число бактерій, яке знаходилися внутрішньоклітинно).

2.5.6. Визначення НСТ-тесту в крові проводили за методом Віксмана М.Е., Маянського А.Н. [26]. Дві аглютинаційні пробірки попередньо промивали розчином гепарину (100 ОД/мл). Після цього у пробірки вносили по 0,05 мл крові. Потім в одну з них додавали 0,025 мл ізотонічного фосфатного буфера, а в іншу – 0,025 мл суспензії зимозану. У пробірки

вносили 0,025 мл 0,15 %-ого розчину нітросинього тетразолію. Уміст пробірок обережно перемішували та інкубували на водяній бані при температурі 37 °С впродовж 30 хв, при цьому перемішували через кожних 10 хв.

Після інкубації вміст пробірок перемішували і наносили по одній краплі на добре вимиті та знежирені сумішшю Нікіфорова предметні скельця, підготовляли мазки і сушили на повітрі. Готові мазки фіксували метанолом впродовж 10 хв, висушували, дофарбовували ядра клітин 2 %-им водним розчином метилового зеленого протягом 20 хв. Потім промивали, висушували, мікроскопували.

У кожному мазку підраховували 100 нейтрофілів, серед яких визначали процент клітин, які містять диформазан (НСТ – позитивні нейтрофіли).

2.5.7. Статистичне опрацювання отриманих результатів

Усі числові результати піддавали статистичному опрацюванню з використанням середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної (m), критерію Стюдента “t”. Зміни вважали достовірними при $P \leq 0,05$. Для розрахунків використовували ПЕВМ (персональна електрично-обчислювальна машина) “ROBOTRON”.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У МІОКАРДІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ПНЕВМОНІЇ НА ТЛІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ

Для характеристики функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем проводили дослідження ДК і МДА, активності ферментів – СОД, КТ в міокарді свинок в динаміці розвитку експериментальної пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда до та після лікування корвітином.

3.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у міокарді морських свинок в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда

Особливості змін прооксидантної системи визначали за рівнем ДК і МДА, а активність антиоксидантної системи у міокарді оцінювали за показниками СОД і каталази. Результати досліджень показали посилене нагромадження продуктів ПОЛ в різні етапи формування АПМ. Так, вміст ДК в міокарді тварин зростав на 45,8 % ($P < 0,05$), 30,6 % ($P < 0,05$) і 21,1 % ($P < 0,05$) відповідно на 1-у, 7-у і 14-у доби порівняно з контролем (табл. 3.1).

Визначення іншого показника ПОЛ – малонового діальдегіду в міокарді за умов формування АПМ, дало змогу виявити також його підвищення на 30,6 % ($P < 0,05$), 26,2 % ($P < 0,05$) і 22,0 % ($P < 0,05$) відповідно на 1-у, 7-у і 14-у доби цієї експериментальної моделі хвороби, що свідчило про посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів, які були найбільше виражені на першу добу АПМ (табл. 3.2).

Таблиця 3.1

Вміст дієнових кон'югатів у міокарді морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	ДК, нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$7,2 \pm 0,3$
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	$10,5 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	7	14	$9,4 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	14	14	$8,7 \pm 0,3$ $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Таблиця 3.2

Вміст МДА в міокарді морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$14,1 \pm 0,9$
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	$18,4 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	7	14	$17,8 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	14	14	$17,2 \pm 0,3$ $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Дослідження активності антиоксидантної системи в міокарді за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда встановило неоднонаправленість їх змін (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Активність СОД у міокарді морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	85,4 ± 3,7
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	98,4 ± 1,6 P < 0,05
	7	14	79,0 ± 6,9 P > 0,05
	14	14	71,7 ± 0,9 P < 0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Таблиця 3.4

Активність каталази у міокарді морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	40,5 ± 1,9
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	45,6 ± 0,9 P < 0,02
	7	14	36,1 ± 0,7 P < 0,05
	14	14	31,8 ± 0,8 P < 0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

На першу добу АПМ спостерігалось підвищення активності СОД на 15,2 % ($P < 0,05$), а надалі цей показник зазнавав протилежних змін. Активність ферменту в міокарді тварин знижувалася на 16,0 % ($P < 0,05$) при АПМ на 14-у добу, і не зназначала змін СОД на 7-у добу експерименту проти показників контролю (табл. 3.3).

Активність каталази в міокарді зростала на 12,6 % ($P < 0,05$) на 1-у добу цієї експериментальної моделі хвороби, а пізніше (на 7-у і 14-у доби) АПМ було встановлено також зниження її відповідно на 10,9 % ($P < 0,05$) і 21,5 % ($P < 0,05$) порівняно з групою інтактних тварин (табл. 3.4).

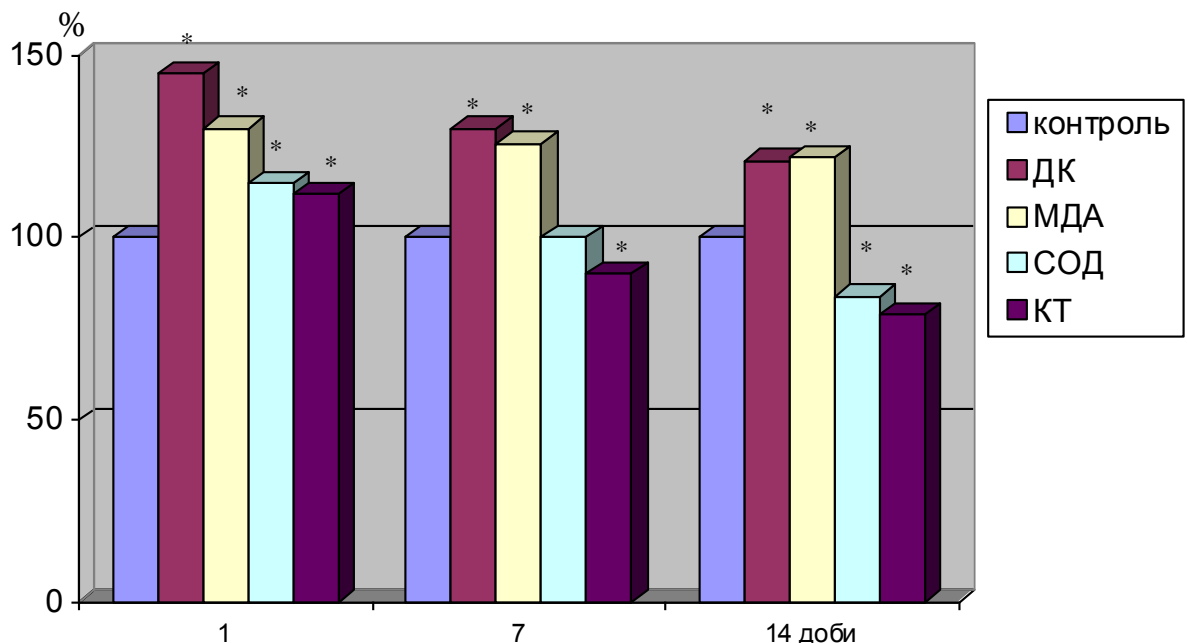


Рис. 3.1. Вміст ДК, МДА і активність СОД і КТ в міокарді в динаміці розвитку АПМ (в % від контролю)

Таким чином, дослідження показників ПОЛ і АОС в міокарді в динаміці розвитку АПМ показало прискорення процесів ліпопероксидації та початкове компенсаторне зростання активності АОС на першу добу та виснаження антиоксидантного захисту на 7-у і 14-у доби спостереження, що свідчило про порушення рівноваги між прооксидантною і антиоксидантною системами.

3.2. Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у міокарді тварин в динаміці розвитку пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда.

За умов поєднаної патології – пневмонії, яка розвинулася на тлі АПМ встановлено підвищення рівня ДК в міокарді на 70,3 % ($P<0,05$), 36,1 % ($P<0,05$), 28,8 % ($P<0,05$) відповідно на 1-у, 7-у і 14-у доби експерименту в порівнянні з контролем, що свідчило про більшу активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, ніж у групі тварин з адреналіновим пошкодженням міокарда без супутньої експериментальної пневмонії (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Вміст ДК у міокарді морських свинок при пневмонії
на тлі АПМ ($M\pm m$)**

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$7,2\pm 0,3$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$12,3\pm 0,3$ $P<0,05$
	7	14	$9,8\pm 0,3$ $P<0,05$
	14	14	$9,3\pm 0,4$ $P<0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Результати досліджень показали, що вміст малонового діальдегіду в міокарді морських свинок при пневмонії, що сформувалася на тлі АПМ зростав на першу добу на 38,9 % ($P<0,05$) і утримувався на підвищених показниках в наступні 7-у і 14-у доби – на 28,4 % ($P<0,05$) і 24,1 % ($P<0,05$)

проти величин інтактної групи тварин (табл. 3.6). Водночас цей показник суттєво підвищувався при ЕП на тлі АПМ в порівнянні з морськими свинками, в яких було викликане адреналінове пошкодження міокарда.

Отже, як показують одержані дані поєднання пневмонії і АПМ спричиняє більш виражені зміни щодо стимуляції процесів пероксидного окиснення ліпідів у тварин в порівнянні з контролем, ніж за умов ізольованого адреналінового пошкодження міокарда.

Дослідження активності ферментів АОС при пневмонії, що розвинулася на тлі АПМ, показали зрушення показника СОД, які полягали в тому, що на першу добу експерименту в міокарді спостерігалось зростання її активності на 23,6 % ($P < 0,05$), а надалі (7-а, 14-а доби) було виявлено достовірне зниження відповідно на 11,9 % ($P < 0,05$) і 16,5 % ($P < 0,05$) проти величини контролю (табл. 3.7).

Подібних змін в міокарді зазнавала й активність каталази (табл. 3.8).

Таблиця 3.6

**Вміст МДА в міокарді морських свинок при пневмонії
на тлі АПМ ($M \pm m$)**

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$14,1 \pm 0,9$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$19,6 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	7	14	$18,1 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	14	14	$17,5 \pm 0,3$ $P < 0,05$

Примітка. Р – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Таблиця 3.7

**Активність СОД у міокарді морських свинок при пневмонії
на тлі АПМ (M±m)**

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	СОД в у.о. /мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	85,4± 3,7
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	105,5± 0,8 P<0,05
	7	14	75,3± 1,3 P<0,05
	14	14	71,3± 1,0 P<0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Зокрема, на першу добу експерименту встановлено підвищення активності КТ на 17,1 % (P<0,05), що свідчить про включення компенсаторних можливостей антиоксидантної системи, спрямованої на утилізацію продуктів ПОЛ (табл. 3.8). Пізніше, на 7-у і 14-у доби розвитку експериментальної пневмонії на тлі АПМ виявлено зниження активності каталази відповідно на 18,3 % (P<0,05) і 20,8 % (P<0,05) в порівнянні з контрольною групою морських свинок, що дозволяло висловити думку про те, що відбувається виснаження АОС.

Таким чином, проведені дослідження показників, які характеризують процеси ліпопероксидації і стан антиоксидантного захисту за умов поєднаної патології – пневмонії, що розвинулася на тлі АПМ показали підвищення вмісту ДК і МДА та спочатку зростання (на першу добу), а потім зниження активності СОД і КТ в міокарді особливо на 14-у добу експерименту.

Таблиця 3.8

**Активність каталази у міокарді морських свинок при пневмонії
на тлі АПМ (M±m)**

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	40,5 ± 1,9
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	47,4 ± 1,4 P<0,05
	7	14	33,1 ± 0,8 P<0,05
	14	14	32,1 ± 0,9 P<0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Одержані результати дали підставу стверджувати, що ізольоване пошкодження міокарда викликало менш виражені зміни активності антиоксидантного захисту і процесів пероксидного окиснення ліпідів в порівнянні з контролем, ніж за умов поєднаної експериментальної моделі пневмонії і АПМ. Останні спричиняють суттєві порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної системи.

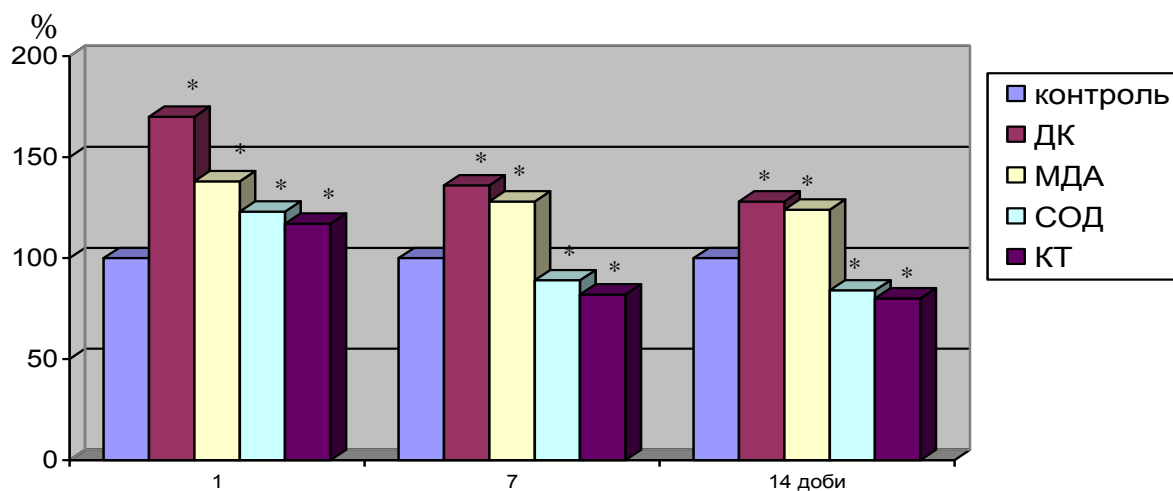


Рис. 3.2. Рівень ДК, МДА і активність СОД і КТ в міокарді в динаміці розвитку пневмонії на тлі АПМ (у % від контролю)

3.3. Вплив корвітину на показники прооксидантної і антиоксидантної систем у міокарді тварин при пневмонії, яка розвинулася на тлі адреналінового пошкодження міокарда

У роботі встановлено, що за умов розвитку пневмонії (14-а доба) на тлі АПМ вміст ДК в міокарді підвищується на 28,8 % ($P < 0,05$) при порівнянні з контролем (табл. 3.9). Застосування корвітину спричинило зниження рівня ДК в міокарді на 9,7 % ($P < 0,05$) при пневмонії на тлі АПМ проти групи тварин, які не піддавалися впливу цього препарату (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Вплив корвітину на вміст ДК у міокарді морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма дослідю	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	20	$7,2 \pm 0,3$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$9,3 \pm 0,4$ $P < 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$8,4 \pm 0,2$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P_1 – достовірність різниці при порівнянні до та після лікування корвітином.

У тварин з пневмонією на тлі АПМ (14-а доба) виявлено зростання вмісту МДА в міокарді на 24,1 % ($P < 0,05$) в порівнянні з величинами групи інтактних морських свинок (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Вплив корвітину на вміст МДА у міокарді морських свинок
при пневмонії на тлі АПМ (M±m)**

Форма дослідю	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	20	14,1 ± 0,9
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	17,5 ± 0,3 P<0,05
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	15,3 ± 0,2 P>0,05 P ₁ <0,05

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P₁ – достовірність різниці при порівнянні даних до та після лікування корвітином.

Використання корвітину тваринам зумовило зниження рівня МДА в міокарді на 12,9 % (P<0,05) з пневмонією на тлі АПМ відносно групи морських свинок, яким не призначали цього лікарського засобу, що свідчило про його коригуючий вплив на досліджувані показники (табл. 3.10).

Визначення активності СОД у міокарді при пневмонії на 14-у добу, яка змодельована на тлі адреналінового пошкодження міокарда, показало її зниження на 16,5 % (P<0,05) в порівнянні з контролем (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Вплив корвітину на активність СОД у міокарді морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	20	$85,4 \pm 3,7$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$71,3 \pm 1,0$ $P < 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$79,1 \pm 1,6$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P_1 – достовірність різниці при порівнянні даних до та після лікування корвітином.

Призначення тваринам корвітину викликало підвищення активності СОД у міокарді на 10,9 % ($P < 0,05$) за умов розвитку експериментальної пневмонії на тлі АПМ проти показників групи морських свинок, яким не вводився цей антиоксидант, що давало підставу думати про його позитивний ефект (табл. 3.11).

Також в експерименті виявлено зниження активності каталази в міокарді на 20,8 % ($P < 0,05$) при пневмонії на тлі АПМ на 14-у добу в порівнянні з групою інтактних тварин, що свідчило про пригнічення антиоксидантного захисту (табл.3.12).

Після лікування препаратом корвітином підвищувалася активність КТ в міокарді на 18,4 % ($P < 0,05$) проти групи тварин, яким не вводили цей антиоксидант при пневмонії на тлі АПМ (табл. 3.12).

**Вплив корвітину на активність каталази в міокарді морських свинок
при пневмонії на тлі АПМ (M±m)**

Форма досліджу	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	20	40,5 ± 1,9
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	32,1 ± 0,9 P<0,05
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	38,0 ± 1,4 P>0,05 P ₁ <0,05

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P₁ – достовірність різниці при порівнянні даних до та після лікування корвітином.

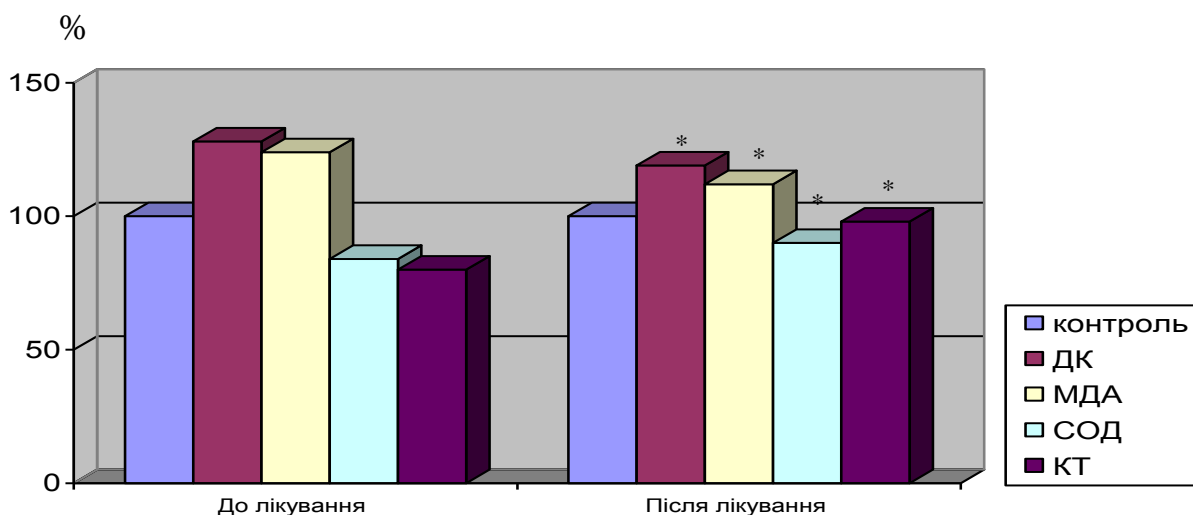


Рис. 3.3. Вплив корвітину на вміст продуктів ПОЛ і активність АОС у міокарді за умов пневмонії, що розвинулася на тлі АПМ

Таким чином, застосування корвітину зумовило зниження вмісту ДК і МДА та зростання рівня активності СОД і КТ у міокарді при пневмонії на тлі АПМ, що свідчило про антиоксидантний вплив цього препарату на показники прооксидантної та антиоксидантної систем.

Отримані результати дозволяли зробити наступні проміжні висновки:

1. Адреналінове пошкодження міокарда викликало підвищення вмісту ДК і МДА та зниження активності СОД і КТ в міокарді в різні періоди його розвитку (1-а, 7-а і 14-а доби), за винятком показників СОД на 7-у добу експерименту, які знаходились на рівні контрольних величин.
2. Пневмонія, яка розвинулася на тлі АПМ характеризувалася більш суттєвим нагромадженням продуктів ПОЛ та виснаженням ферментативної ланки АОС в порівнянні з контролем, ніж у групі тварин без модельованого запального процесу в легенях.
3. Використання корвітину спричиняє зниження рівня ДК і МДА та підвищення активності СОД і КТ в міокарді активності при пневмонії на тлі АПМ, що вказувало на антиоксидантний коригуючий вплив на ці показники прооксидантної і антиоксидантної систем.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в 4 наукових працях [14, 17, 18, 21].

1. Бородач В.О. Зрушення функціонального стану про- і антиоксидантної систем у міокарді, що виникли при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином / В.О. Бородач, М.С. Регеда // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Том 8, № 3. – С. 24-27.
2. Бородач В.О. Активність каталази в міокарді морських свинок за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда/ В.О. Бородач // Бюлетень Х читань ім. В.В. Підвисоцького, 26-27 травня 2011 року. – Одеса, 2011. – С. 33-34.

3. Бородач В.О. Рівень малонового діальдегіду в міокарді морських свинок в динаміці експериментальної пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда до та після застосування корвітину / В.О. Бородач, С.Д. Бородач // Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини: II міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, 17-18 травня 2011 року: Збірник тез. – Вінниця, 2011. – С. 14.
4. Бородач В.О. Особливості змін прооксидантної системи у міокарді морських свинок в динаміці адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином / В.О. Бородач // Новітні науково-навчальні досягнення медицини транспорту: в рамках XVII міжнародної виставки «Суднобудування – 2011» і IX спеціалізованої виставки «Водний транспорт», 25-26 травня 2011 року: Збірник наукових праць. – Миколаїв, 2011. – С. 158-160.

РОЗДІЛ 4

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ПНЕВМОНІЇ НА ТЛІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ

У цьому розділі дисертації відображені результати досліджень ДК, МДА, СОД і КТ в легенях морських свинок при адреналіновому пошкодженні міокарда окремо, а також при експериментальній пневмонії, що виникла на тлі АПМ в динаміці їх розвитку до та після лікування корвітином.

4.1. Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у легенях морських свинок в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда

Результати дослідження показані в таблицях 4.1-4.12 і на рисунках 4.1.-4.3.

Функціональний стан прооксидантної системи визначали за вмістом ДК і МДА та антиоксидантної системи за активністю ключових її ферментів – СОД і каталази в легенях морських свинок в динаміці формування адреналінового пошкодження міокарда.

Встановлено, що вміст ДК в легенях поступово зростав на 24,6 % ($P < 0,05$), 27,2 % ($P < 0,05$) і 30,7 % ($P < 0,05$) відповідно на 1-у, 7-у і 14-у доби розвитку АПМ в порівнянні з контролем (табл. 4.1). Аналогічного спрямування зміни відбувалися в легенях морських свинок з боку МДА. Некротичний процес в міокарді (на 1-у, 7-у і 14-у доби) супроводжувався поетапним підвищенням рівня МДА на 23,3 % ($P < 0,05$), 23,8 % ($P < 0,05$) та 47,0 % ($P < 0,05$) проти групи інтактних тварин (табл. 4.2; рис. 4.1), що свідчило про інтенсивне нагромадження продуктів ПОЛ та залежить від тривалості цієї експериментальної моделі хвороби. Водночас проводячи

вивчення найважливіших ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази, в легенях в динаміці розвитку АПМ встановлено, що ці показники зазнавали неоднонаправлених змін.

Таблиця 4.1

Вміст дієнових кон'югатів у легенях морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	11,4 ± 0,5
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	14,2 ± 0,2 P < 0,05
	7	14	14,5 ± 0,4 P < 0,05
	14	14	14,9 ± 0,3 P < 0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Таблиця 4.2

Вміст МДА в легенях морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	20,2 ± 0,8
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	24,9 ± 0,4 P < 0,05
	7	14	25,0 ± 0,8 P < 0,05
	14	14	29,7 ± 0,4 P < 0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Так, активність СОД в легенях в різні періоди розвитку АПМ (1-а, 7-а доби) не змінювалася, знаходилася на рівні величин контролю, а пізніше на 14-у добу спостереження було виявлено його зниження лише на 5,5 % ($P < 0,05$) проти групи інтактних тварин (табл. 4.3; рис. 4.1).

Таблиця 4.3

**Активність СОД у легенях морських свинок в різні періоди розвитку
адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)**

Форма досліджу	Тривалість АПМ в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$127,0 \pm 3,1$
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	$131,8 \pm 0,6$ $P > 0,05$
	7	14	$128,0 \pm 0,8$ $P > 0,05$
	14	14	$120,1 \pm 0,8$ $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

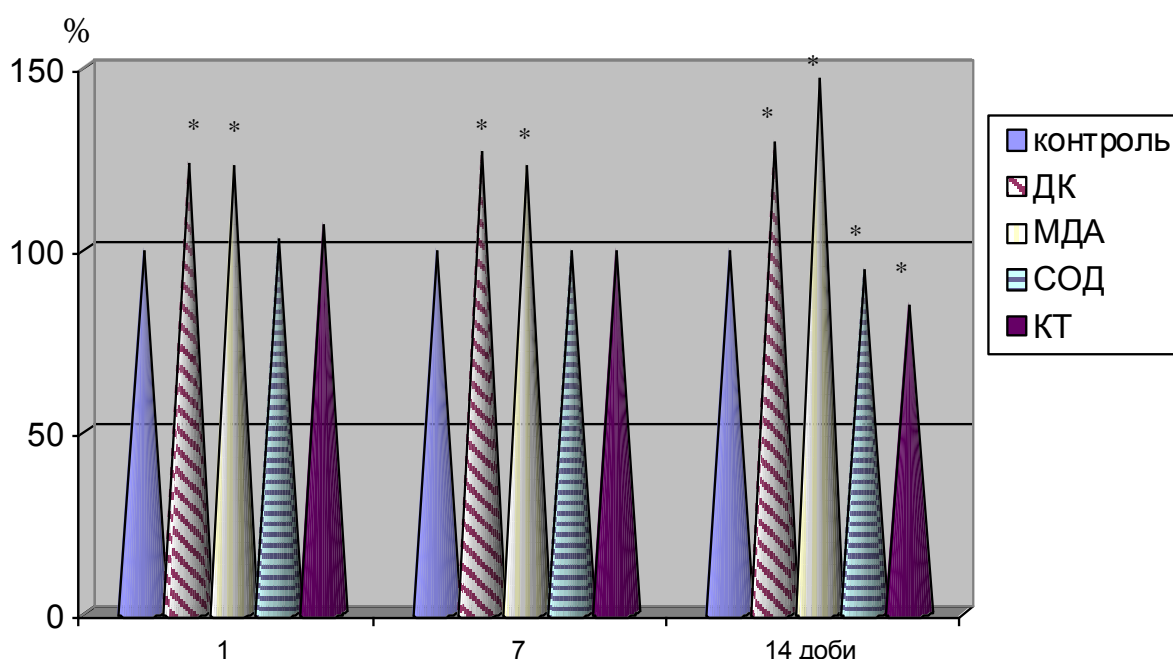


Рис. 4.1. Рівень продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС в легенях морських свинок в динаміці розвитку АПМ (в % від контролю)

Активність каталази в легенях морських свинок при АПМ не зазнавала змін на 1-у і 7-у доби експерименту і незначне зниження спостерігалось в її активності на 14-у добу на 15 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками інтактних тварин, що вказувало на виснаження антиоксидантного захисту і порушення рівноваги між прооксидантного і антиоксидантного системами, особливо на 14-у добу експерименту (табл. 4.4; рис. 4.1).

Таблиця 4.4

Активність каталази у легенях морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$46,4 \pm 2,1$
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	$49,8 \pm 0,8$ $P > 0,05$
	7	14	$46,5 \pm 0,4$ $P > 0,05$
	14	14	$39,4 \pm 0,5$ $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників з результатами у контрольній групі.

Таким чином, проведені дослідження показників ліпопероксидації і антиоксидантної системи в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда дозволило зробити висновок про те, що нагромадження продуктів ПОЛ у легенях залежить від тривалості дії цієї експериментальної моделі хвороби, яка спричиняла пошкоджуючий вплив на організм тварини і виснажувала антиоксидантні захисні механізми.

4.2. Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у легенях тварин в динаміці формування пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда

Проводилось дослідження показників ПОЛ – ДК і МДА та антиоксидантної системи – СОД і КТ в легенях тварин за умов поєднаних змодельованих патологічних процесів – пневмонії і АПМ в динаміці їх формування. Встановлено, що рівень ДК в легенях морських свинок поступово зростав на 43,0 % ($P < 0,05$) і 44,7 % ($P < 0,05$) при пневмонії, що виникла на тлі АПМ відповідно на 1-у і 7-у доби експерименту порівняно з контролем. Далі на 14-у добу спостерігалось переважання вмісту ДК на 43,9 % ($P < 0,05$) проти групи інтактних тварин (табл. 4.5; рис. 4.2).

Таблиця 4.5

Вміст ДК у легенях морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	11,4 ± 0,5
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	16,3 ± 0,3 $P < 0,05$
	7	14	16,5 ± 0,4 $P < 0,05$
	14	14	16,4 ± 0,3 $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Аналогічний напрям змін відбувався щодо показника малонового діальдегіду за умов розвитку пневмонії на тлі АПМ. Виявлено підвищення рівня МДА в легенях тварин на 1-у і 7-у доби пневмонії і адреналінового

пошкодження міокарда на 37,7 % ($P<0,05$) і 39,1 % ($P<0,05$) і найвищих величин досягав цей показник – зріс на 40,5 % ($P<0,05$) відносно контролю, що свідчило про посилене нагромадження продуктів пероксидного окиснення ліпідів, активацію процесів ліпопероксидації (табл. 4.6; рис. 4.2).

Таблиця 4.6

Вміст МДА в легенях морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M\pm m$)

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$20,2 \pm 0,8$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$27,8 \pm 0,7$ $P<0,05$
	7	14	$28,1 \pm 0,5$ $P<0,05$
	14	14	$28,4 \pm 0,7$ $P<0,05$

Примітка. Р – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

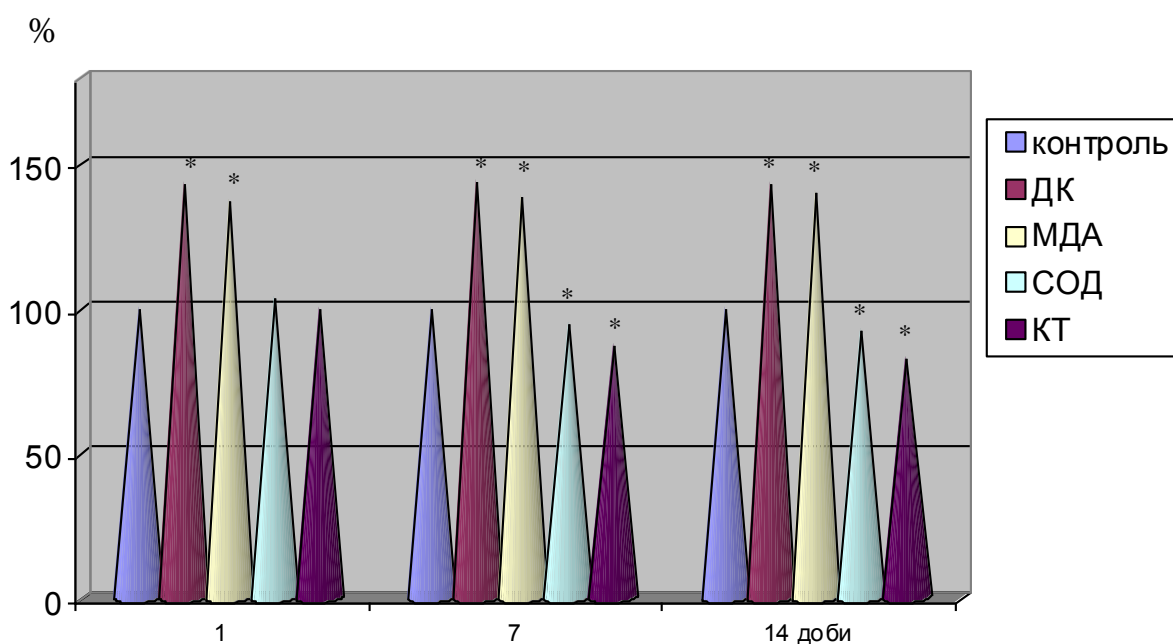


Рис. 4.2. Вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС у легенях морських свинок при пневмонії на тлі АПМ (у % від контролю)

Стан антиоксидантного захисту при пневмонії, що виникла на тлі АПМ вивчали за допомогою ключових ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази.

Результати досліджень показали, що на першу добу експерименту активність СОД в легенях не змінювалась, а пізніше на 7-у і 14-у доби формування пневмонії на тлі некротичного процесу в міокарді спостерігалось зниження показника відповідно на 5,9 % ($P < 0,05$) і 7,3 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контрольними величинами (табл. 4.7; рис. 4.2).

Таблиця 4.7

Активність СОД у легенях морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	СОД в у.о. /мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	127,0 ± 3,1
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	132,6 ± 0,7 $P > 0,05$
	7	14	119,6 ± 0,4 $P < 0,05$
	14	14	117,8 ± 1,5 $P < 0,05$

Примітка. Р – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Аналогічних змін зазнавав інший фермент – каталаза, який визначали як і СОД в легенях тварин за умов формування пневмонії на тлі пошкодження міокарда адреналіном, проте з більш вираженими зрушеннями.

З'ясовано, що на 1-у добу експерименту активність КТ в легенях не змінювалась, а в інші терміни спостереження (на 7-у і 14-у доби) виявлено докорінно інший напрям змін цього показника. Він був зниженим на 13,2 %

($P < 0,05$) і 17,0 % ($P < 0,05$) при пневмонії на тлі АПМ в порівнянні з групою інтактних тварин (табл. 4.8; рис. 4.2).

Таблиця 4.8

Активність каталази у легенях морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма дослідю	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$46,4 \pm 2,1$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$50,6 \pm 0,9$ $P > 0,05$
	7	14	$40,3 \pm 0,5$ $P < 0,05$
	14	14	$38,5 \pm 0,4$ $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Отже, вивчення показників вільнорадикального окиснення ліпідів і активності ферментів антиоксидантної системи в легенях при пневмонії, що протікала на тлі адреналінової міокардіодистрофії, показало в різні періоди їх розвитку переважання механізмів пошкодження над механізмами захисту, які були особливо виражені на 7-у і 14-у доби експерименту, що проявлялася зростанням вмісту продуктів ПОЛ (ДК і МДА) та зниженням ферментів антиоксидантного захисту (СОД і КТ).

4.3. Вплив корвітину на показники прооксидантної та антиоксидантної систем у легенях тварин при пневмонії, яка розвинулася на тлі адреналінового пошкодження міокарда

Метою цього підрозділу роботи було встановлення впливу препарату корвітину на показники вільнорадикального окиснення ліпідів (ДК і МДА) та антиоксидантної системи (СОД і КТ) в легенях за умов формування пневмонії на тлі АПМ.

Аналізуючи рівень дієнових кон'югатів у легенях морських свинок виявили їх зростання на 43,0 % ($P < 0,05$) при пневмонії (на 14-у добу), що виникла на тлі адреналінового пошкодження міокарда в порівнянні з контролем. Застосування лікарського засобу корвітину зумовлювало зниження вмісту ДК на 21,3 % ($P < 0,05$) проти показників групи тварин, яким не був призначений цей антиоксидант (табл. 4.9; рис. 4.3).

Таблиця 4.9

Вплив корвітину на вміст ДК у легенях морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки.	20	$11,4 \pm 0,5$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$16,4 \pm 0,3$ $P < 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$12,9 \pm 0,3$ $P < 0,02$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P_1 – достовірність різниці при порівнянні даних до та після лікування корвітином.

Визначення рівня МДА в легенях за умов розвитку пневмонії (на 14-у добу) на тлі АПМ дало змогу встановити підвищення його на 40,5 % ($P < 0,05$)

в порівнянні з показниками інтактних морських свинок, що свідчило про стимуляцію процесів пероксидного окиснення ліпідів (табл. 4.10; рис. 4.3).

Використання препарату корвітину спричинило зниження вмісту МДА на 17,6 % ($P < 0,05$) проти групи тварин, які мали пневмонію і АПМ, проте не піддавалися впливу цього засобу, що давало підставу стверджувати про його антиоксидантну дію (табл. 4.10; рис. 4.3).

Таблиця 4.10

Вплив корвітину на вміст МДА у легенях морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма дослідю	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	20	$20,2 \pm 0,8$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$28,4 \pm 0,7$ $P < 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$23,4 \pm 0,7$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні даних з результатами у контрольній групі.
2. P_1 – достовірність різниці при порівнянні даних до та після лікування корвітином.

Для характеристики антиоксидантної системи досліджували активність СОД і каталази в легенях при поєднанні вищезгаданих експериментальних моделей. Встановлено, що за умов формування пневмонії (14-а доба) на тлі адреналінового пошкодження міокарда зниження активності СОД в легенях

становило 7,3 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем (табл. 4.11; рис. 4.3). Призначення морським свинкам корвітину призводило до зростання активності супероксиддисмутази в легенях на 5,5 % ($P < 0,05$) проти групи тварин з пневмонією та АПМ, яким не вводили цей антиоксидант (табл. 4.11; рис. 4.3).

Таблиця 4.11

Вплив корвітину на активність СОД у легенях морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма дослідю	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні морські свинки.	20	$127,0 \pm 3,1$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$117,8 \pm 1,5$ $P < 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$124,3 \pm 1,8$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P_1 – достовірність різниці при порівнянні даних до та після лікування корвітином.

Результати досліджень показали, що при поєднанні пневмонії і АПМ (на 14-у добу) спостерігалось більш суттєве зниження в легенях активності іншого ключового ферменту АОС – каталази на 17,0 % ($P < 0,05$), на відміну від контрольних величин, що свідчило про пригнічення механізмів антиоксидантного захисту (табл. 4.12; рис. 4.3).

Після лікування спостерігалось підвищення активності каталази в легенях на 14,8 % ($P < 0,05$) в експерименті проти групи морських свинок, які

не піддавалися дії корвітину, що вказувало на позитивний коригуючий вплив на цей показник (табл. 4.12; рис. 4.3).

Таблиця 4.12

Вплив корвітину на активність каталази в легенях морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	20	$46,4 \pm 2,1$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$38,5 \pm 0,4$ $P < 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$44,2 \pm 0,6$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні даних з результатами у контрольній групі.
2. P₁ – достовірність різниці при порівнянні даних до та після лікування корвітином.

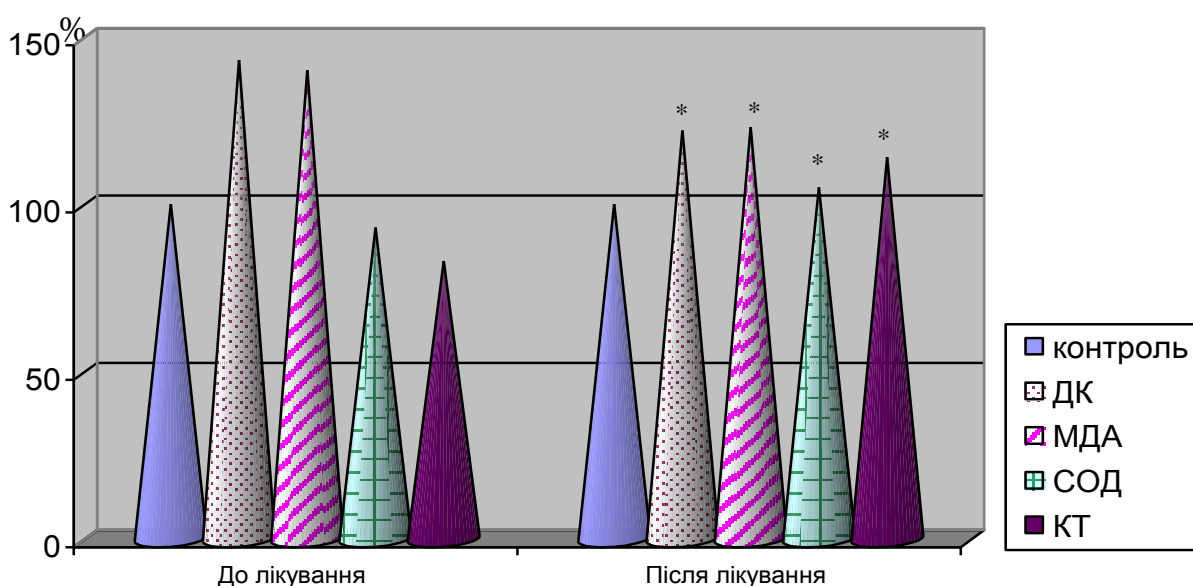


Рис. 4.3. Вплив корвітину на вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС у легенях при пневмонії на тлі АПМ (% до та після лікування)

Підсумовуючи вищесказане, можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Некротичний процес в міокарді характеризувався посиленням нагромадження продуктів ПОЛ в усі періоди експерименту (1-а, 7-а і 14-а доби) та зниженням активності ферментів АОС в легенях, особливо на 14-у добу.

2. Експериментальна пневмонія поєднана з адреналіновим пошкодженням міокарда зумовлювала більш виражені зрушення процесів ліпопероксидації і активності антиоксидантного захисту в легенях в порівнянні з контролем, ніж за умов лише АПМ.

3. Лікування корвітином призводило до суттєвого зниження продуктів ПОЛ та підвищення активності ферментів АОС в легенях, що свідчило про його коригуючий вплив на досліджувані показники за умов формування пневмонії на тлі АПМ.

Результати досліджень цього розділу дисертації відображено в трьох наукових працях [15, 16, 20].

1. Бородач В.О. Особливості змін функціонального стану процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у легенях морських свинок при експериментальній пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та корекція їх порушень корвітином / В.О. Бородач, М.С. Регеда, Т.О. Пиндус // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Том 5, № 3. – С. 29-33.
2. Бородач В.О. Зміни активності каталази в легенях морських свинок за умов розвитку пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда до та після застосування корвітину / В.О. Бородач, М.М. Регеда // Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх хвороб: науково-практична конференція, 12-13 травня 2011 року: Збірник тез. – Запоріжжя, 2011. – С. 4.

3. Бородач В.О. Активність супероксиддисмутази в легенях морських свинок за умов розвитку експериментальної пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда до та після застосування корвітину / В.О. Бородач, М.М. Регеда // Сучасні аспекти медицини і фармації – 2011: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, 12-13 травня 2011 року: Збірник тез. – Запоріжжя, 2011. – С. 6.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ПНЕВМОНІЇ НА ТЛІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ

У даному розділі проаналізовані результати вивчення змін показників прооксидантної (ДК і МДА) та антиоксидантної систем (СОД і КТ) в крові морських свинок при адреналіновому пошкодженні міокарда окремо, а також за умов розвитку пневмонії на тлі адреналінової міокардіопатії до лікування в різні періоди їх формування і після застосування препарату корвітину.

5.1. Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у крові морських свинок в динаміці розвитку АПМ

Адреналінове пошкодження міокарда супроводжувалося поступовим зростанням рівня дієнових кон'югатів у крові на 29,0 % ($P < 0,05$) і 42,5 % ($P < 0,05$) відповідно на 7-у і 14-у доби експерименту в порівнянні з контролем, що свідчило про стимуляцію вільнорадикального окиснення ліпідів. Виняток становили тварини з АПМ на 1-у добу, коли вміст ДК не зазнавав достовірних змін (табл. 5.1; рис. 5.1).

Експериментальне адреналінове пошкодження міокарда характеризувалося підвищенням вмісту МДА в крові на першу добу, що становило 17,7 % ($P < 0,05$), на 7-у і 14-у доби експерименту надалі спостерігалось зростання цього показника відповідно на 23,9 % ($P < 0,05$) і 37,0 % ($P < 0,05$) проти групи інтактних тварин, що вказувало на підсилення процесів пероксидного окиснення ліпідів (табл. 5.2; рис. 5.1).

Таблиця 5.1

Вміст дієвих кон'югатів у крові морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма дослідження	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$3,1 \pm 0,1$
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	$3,8 \pm 0,4$ $P > 0,05$
	7	14	$4,0 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	14	14	$4,4 \pm 0,2$ $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Таблиця 5.2

Вміст МДА в крові морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма дослідження	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$3,9 \pm 0,1$
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	$4,6 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	7	14	$4,8 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	14	14	$5,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Результати дослідження показали, що активність СОД в крові на 1-у, 7-у і 14-у доби розвитку АПМ не зазнавала достовірних змін і знаходилася на рівні величин контрольної групи тварин (табл. 5.3; рис. 5.1).

Таблиця 5.3

**Активність СОД у крові морських свинок в різні періоди розвитку
адреналінового пошкодження міокарда (M±m)**

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	60,2± 3,0
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	60,4± 1,3 P>0,05
	7	14	65,0± 2,0 P>0,05
	14	14	60,7± 1,3 P>0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Таблиця 5.4

**Активність каталази у крові морських свинок в різні періоди розвитку
адреналінового пошкодження міокарда (M±m)**

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	16,8± 0,9
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	17,0± 0,7 P>0,05
	7	14	19,3± 0,5 P<0,05
	14	14	17,0± 0,7 P>0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

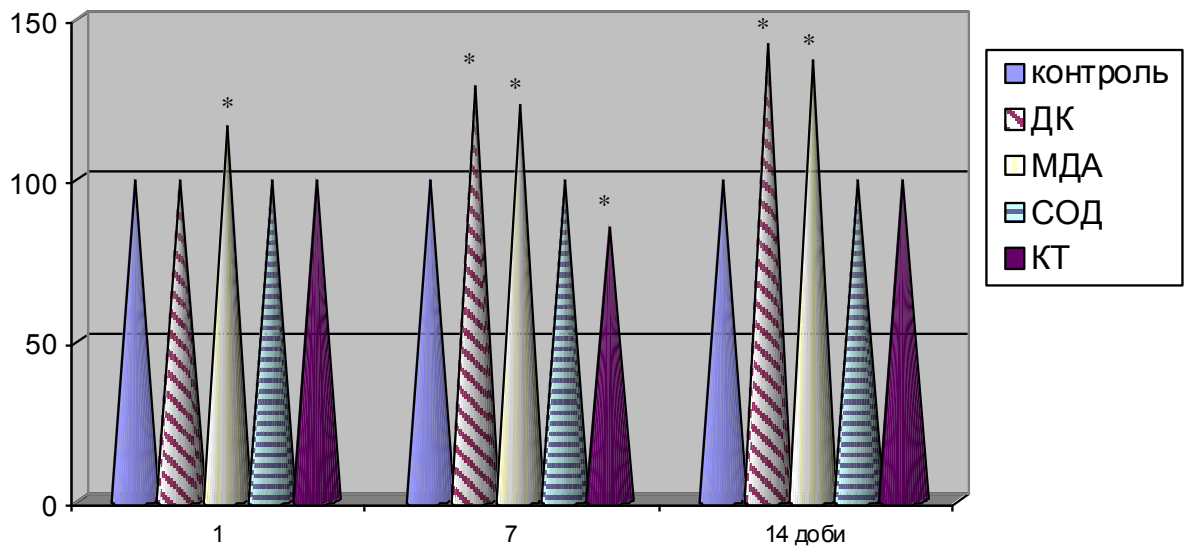


Рис. 5.1. Рівень продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС в крові морських свинок в динаміці розвитку АПМ (в % від контролю)

Визначення каталази у крові тварин при адреналіновому пошкодженні міокарда дало змогу виявити підвищення її активності на 14,6 % ($P < 0,05$) лише на 7-у добу експерименту, в той же час, як і в інші терміни дослідження (1-а і 14-а доби) цей показник не зазнавав достовірних змін і був на рівні інтактних морських свинок (табл. 5.4; рис. 5.1). Таким чином, аналізуючи одержані результати можна стверджувати, що адреналінове пошкодження міокарда викликало посилене нагромадження метаболічних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і включення окремих компенсаторних механізмів антиоксидантного захисту (зростання активності каталази на 7-у добу експерименту).

5.2. Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у крові тварин в динаміці формування пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда.

У цьому підрозділі представлені результати вивчення динаміки активності пероксидного окиснення ліпідів і ферментів АОС в крові за умов

розвитку пневмонії на тлі АПМ в різні періоди їх формування (1-а, 7-а, 14-а доби).

Експериментальна пневмонія поєднана з адреналіновим пошкодженням міокарда супроводжувалася більше суттєвим підвищенням рівня ДК в крові на 1-у, 7-у і 14-у доби відповідно на 41,9 % ($P<0,05$), 45,2 % ($P<0,05$) і 38,2 % ($P<0,05$) в порівнянні з контролем, ніж за умов лише адреналінової міокардодистрофії, що вказувало на інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (табл. 5.5; рис. 5.2).

Таблиця 5.5

**Вміст ДК у крові морських свинок при пневмонії
на тлі АПМ ($M\pm m$)**

Форма дослідження	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$3,1 \pm 0,1$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$4,4 \pm 0,2$ $P<0,05$
	7	14	$4,5 \pm 0,2$ $P<0,05$
	14	14	$4,3 \pm 0,2$ $P<0,05$

Примітка. Р – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Встановлено аналогічний напрям змін рівня МДА в крові при пневмонії, яка була змодельована на тлі адреналінового пошкодження міокарда до попереднього досліджуваного показника – дієнових кон'югатів порівняно з контролем.

Зокрема, вміст МДА в крові зростав на 30,8 % ($P<0,05$), 33,3 % ($P<0,05$) і 25,9 % ($P<0,05$) відповідно на 1-у, 7-у і 14-у доби при пневмонії, яка була поєднана з адреналіновим пошкодженням міокарда проти групи інтактних

тварин, що свідчило про виражену стимуляцію процесів пероксидного окиснення ліпідів (табл. 5.6; рис. 5.2).

Таблиця 5.6

**Вміст МДА в крові морських свинок при пневмонії
на тлі АПМ ($M \pm m$)**

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$3,9 \pm 0,1$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$5,1 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	7	14	$5,2 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	14	14	$4,9 \pm 0,3$ $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

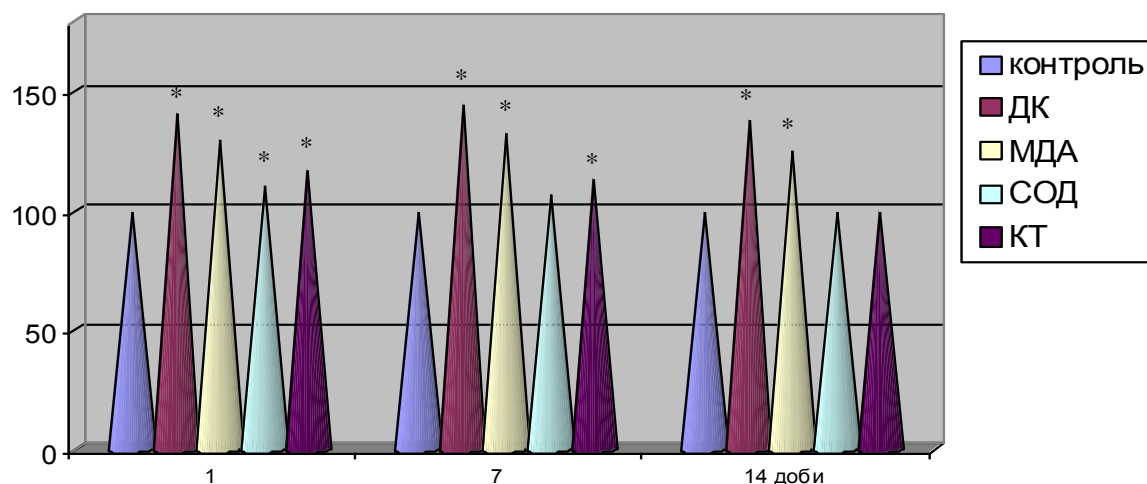


Рис. 5.2. Рівень ДК, МДА та активність СОД і КТ в крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ (у % від контролю)

Вивчення активності супероксиддисмутази в крові при пневмонії, яка розвинулася на тлі АПМ показало незначне її підвищення на 11,3 % ($P < 0,05$) відповідно на 1-у добу експерименту. Пізніше на 7-у та 14-у доби цих експериментальних моделей хвороб не відбулося змін щодо активності СОД, вона знаходилася на рівні показників контролю (табл. 5.7; рис. 5.2).

Таблиця 5.7

**Активність СОД у крові морських свинок при пневмонії
на тлі АПМ ($M \pm m$)**

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	СОД в у.о. /мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$60,2 \pm 3,0$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$67,0 \pm 1,7$ $P < 0,05$
	7	14	$66,2 \pm 2,0$ $P > 0,05$
	14	14	$60,9 \pm 0,7$ $P > 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Дослідження активності каталази в крові за умов формування пневмонії на тлі АПМ встановило помірне її зростання на 17,9 % ($P < 0,05$) і 13,1 % ($P < 0,05$) на 1-у і 7-у доби експерименту проти інтактних тварин, що вказувало на включення компенсаторних механізмів (табл. 5.8; рис. 5.2).

Таблиця 5.8

**Активність каталази у крові морських свинок при пневмонії
на тлі АПМ ($M \pm m$)**

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$16,8 \pm 0,9$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$19,8 \pm 0,7$ $P < 0,05$
	7	14	$19,0 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	14	14	$17,1 \pm 0,7$ $P > 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

захисту антиоксидантної системи. Не зазнала достовірних змін активність КТ на 14-у добу дослідження, вона не відрізнялася від показників контролю.

Отже, як видно з отриманих результатів, що за умови формування пневмонії на тлі АПМ відбувалося більше зрушення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в крові в порівнянні з контролем, ніж лише при ізольованому пошкодженні міокарда.

5.3. Вплив корвітину на показники прооксидантної і антиоксидантної систем у крові тварин при пневмонії, яка розвинулася на тлі адреналінового пошкодження міокарда

У цьому підрозділі викладені результати дослідження впливу препарату корвітину на утворення продуктів пероксидного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної систем в крові при поєднанні пневмонії і адреналінового пошкодження міокарда. Результати досліджень встановили суттєве зростання вмісту дієнових кон'югатів у крові на 38,2 % ($P < 0,05$) при пневмонії (на 14-у добу), яка була змодельована на тлі АПМ в порівнянні з контролем, що вказує на інтенсивне нагромадження метаболічних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів (табл. 5.9; рис. 5.3).

Після лікування препаратом Корвітином рівень ДК у крові був нижчий на 18,8 % ($P < 0,05$), ніж у групи морських свинок, які не піддавалися впливу цього лікарського засобу, що свідчило про його коригуючий вплив (табл. 5.9; рис. 5.3).

За умов поєднаної дії запального процесу в легенях (на 14-у добу) і адреналінового пошкодження міокарда підвищувався рівень МДА на 25,9 % ($P < 0,05$) в крові проти інтактної групи тварин (табл. 5.10; рис. 5.3).

Застосування корвітину спричинило зниження вмісту малонового діальдегіду в крові на 16,3 % ($P < 0,05$) в порівнянні з групою тварин цих

експериментальних моделей хвороб, яким не вводили зазначений лікарський засіб (табл. 5.10; рис. 5.3).

Таблиця 5.9

**Вплив корвітину на вміст ДК у крові морських свинок
при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)**

Форма дослідю	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	20	3,1 ± 0,1
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	4,3 ± 0,2 P < 0,05
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	3,5 ± 0,2 P > 0,05 P ₁ < 0,05

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P₁ – достовірність різниці при порівнянні до та після лікування корвітином.

Таблиця 5.10

**Вплив корвітину на вміст МДА у крові морських свинок
при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)**

Форма дослідю	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки	20	3,9 ± 0,1
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	4,9 ± 0,3 P < 0,05
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	4,1 ± 0,3 P > 0,05 P ₁ > 0,05

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P₁ – достовірність різниці при порівнянні до та після лікування корвітином.

При змодельованій пневмонії (14-а доба), що розвинулася на тлі АПМ, не виявлено достовірних змін активності супероксиддисмутази в крові в порівнянні з контролем (табл. 5.11; рис. 5.3).

Лікування препаратом корвітину не викликало змін активності СОД в крові проти групи морських свинок з пневмонією і АПМ, яким не призначався цей засіб (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Вплив корвітину на активність СОД у крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма дослідю	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	20	$60,2 \pm 3,0$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$60,9 \pm 0,7$ $P > 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$62,1 \pm 1,2$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P₁ – достовірність різниці при порівнянні даних до та після лікування корвітином.

Результати експериментальних досліджень виявили, що за умови формування пневмонії (14-а доба) на тлі адреналінового пошкодження міокарда, активність каталази не зазнає змін (табл. 5.12; рис. 5.3). Вона знаходилася на рівні величин інтактних тварин. Призначення морським свинкам з пневмонією і АПМ корвітину не вплинуло на активність каталази в

крові, її показники не відрізнялись від групи тварин, які не приймали цей антиоксидант (табл. 5.12; рис. 5.3).

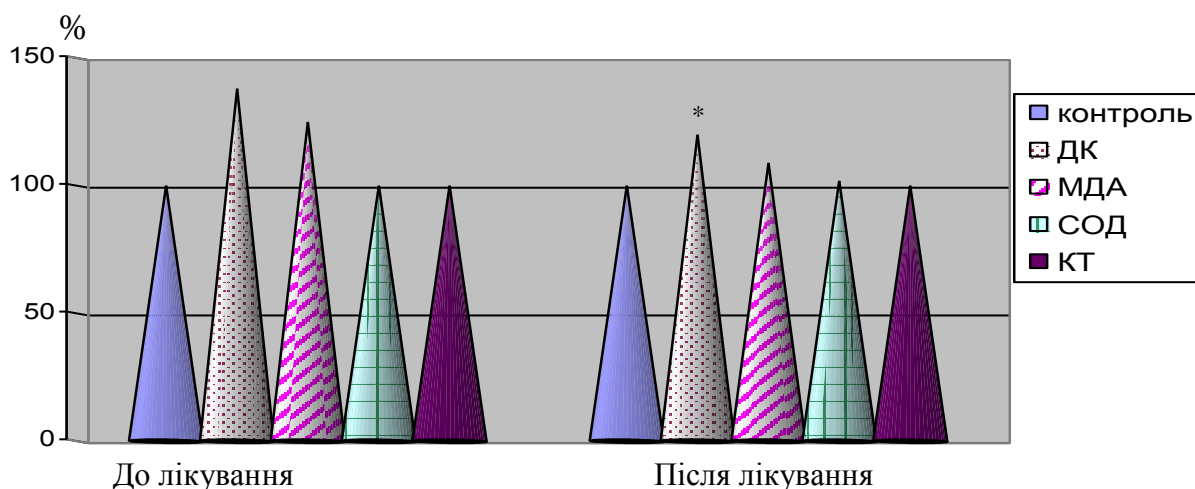


Рис. 5.3. Вплив препарату корвітину на рівень ДК, МДА та активність ферментів СОД в крові при пневмонії на тлі АПМ (% до та після лікування)

Таблиця 5.12

Вплив корвітину на активність каталази в крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	20	16,8 ± 0,9
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	17,0 ± 0,7 P > 0,05
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	16,7 ± 0,5 P > 0,05 P ₁ > 0,05

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P₁ – достовірність різниці при порівнянні результатів до та після лікування корвітином.

Таким чином, проведені дослідження показників (ДК, МДА, СОД, КТ) в крові, за якими визначали рівень порушень функціонального стану

прооксидантної і антиоксидантної систем показали, що адреналінове пошкодження міокарда викликало помірні зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, а за умови поєднаної дії запального процесу в легенях і адреналінової міокардіопатії спостерігалось суттєве підсилення цих зрушень в порівнянні з контролем. Застосування корвітину зумовило зниження утворення продуктів ПОЛ та не спричинило змін щодо активності ферментів АОС (СОД і КТ) в крові за умов формування експериментальної пневмонії та адреналінового пошкодження міокарда.

Підсумовуючи вищесказане, можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Пошкодження адреналіном міокарда на 7-у і 14-у доби викликало нагромадження метаболічних продуктів ПОЛ та незначне підвищення активності каталази в крові лише на 7-у добу експерименту.
2. За умови поєднаної дії запального процесу в легенях і адреналінового пошкодження міокарда спостерігалось більш виражені зрушення ПОЛ і АОС у крові порівняно з контролем, ніж лише при АПМ.
3. Застосування препарату корвітину спричиняло антиоксидантну дію на вміст ДК і МДА в крові, яка проявлялась зниженням рівня метаболічних продуктів ліпопероксидації, і не вплинуло на активність ферментів АОС.

Результати дослідження даного розділу опубліковані в 1 науковій статті [123].

1. Регеда М.С. Патолофізіологічні особливості зрушень функціонального стану процесів прооксидантно-антиоксидантної системи у крові морських свинок при експериментальній пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином / М.С. Регеда, В.О. Бородач, Т.О. Пиндус // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Том 5, № 2. – С. 36-40.

РОЗДІЛ 6

ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ПНЕВМОНІЇ НА ТЛІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ЗМІН КОРВІТИНОМ

У даному розділі представлені результати дослідження особливостей змін фагоцитарної активності лейкоцитів за допомогою визначення фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, НСТ-тесту у периферичній крові морських свинок, у яких моделювали пневмонію на тлі АПМ. Вищезазначені показники вивчали на 1-у, 7-у і 14-у доби до та після лікування корвітином.

6.1. Особливості змін фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові тварин при адреналіновому пошкодженні міокарда

Для характеристики фагоцитарної активності лейкоцитів визначали фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, НСТ-тест без і після стимуляції у периферичній крові тварин за умов адреналінового пошкодження міокарда.

Результати дослідження показали, що найвищі показники фагоцитарного індексу у периферичній крові були на першу добу АПМ, вони зростали на 26,5 % ($P < 0,05$), дещо нижчими від попереднього терміну спостереження, проте були підвищеними на 15,5 % ($P < 0,05$) на 7-у добу експерименту і не зазнавали достовірних змін на 14-у добу цієї експериментальної моделі хвороби в порівнянні з контролем, що вказувало на включення захисних механізмів організму тварин (табл.6.1; рис.6.1).

Відбувалися більше виражені зміни фагоцитарного числа у периферичній крові, особливо на початку АПМ (на 1-у добу) воно зросло на 74,8 % ($P < 0,05$), залишаючись підвищеним на 7-у добу експерименту, його показники зростали 43,3 % ($P < 0,05$) проти величин інтактних тварин, що

свідчило про стимуляцію фагоцитарної активності лейкоцитів. Виняток становила група тварин на 14-у добу експерименту, в яких не було виявлено достовірних змін цього показника при АПМ (табл. 6.2; рис. 6.1).

Таблиця 6.1

Фагоцитарний індекс у периферичній крові морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда (M±m)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	ФІ в %
Інтактні морські свинки	Контроль	20	68,2± 4,0
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	86,3± 2,3 P<0,05
	7	14	78,7± 2,0 P<0,02
	14	14	69,1± 1,1 P>0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Таблиця 6.2

Фагоцитарне число в периферичній крові морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда (M±m)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	ФЧ в %
Інтактні морські свинки	Контроль	20	5,2± 0,9
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	9,1± 0,3 P<0,05
	7	14	7,5± 0,3 P<0,05
	14	14	5,7± 0,3 P>0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

На 1-у і 7-у доби адреналінової міокардіопатії встановлено достовірне зростання НСТ-тесту (без стимуляції) у периферичній крові морських свинок відповідно на 43,1 % ($P < 0,05$) і 31,0 % ($P < 0,05$), а далі на 14-у добу експерименту цей показник знаходився на рівні контролю (табл. 6.3; рис. 6.1).

Таблиця 6.3

НСТ-тест (без стимуляції) у периферичній крові морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	НСТ-тест без стимуляції в %
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$5,8 \pm 1,0$
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	$8,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	7	14	$7,6 \pm 0,3$ $P < 0,05$
	14	14	$5,9 \pm 0,3$ $P > 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.

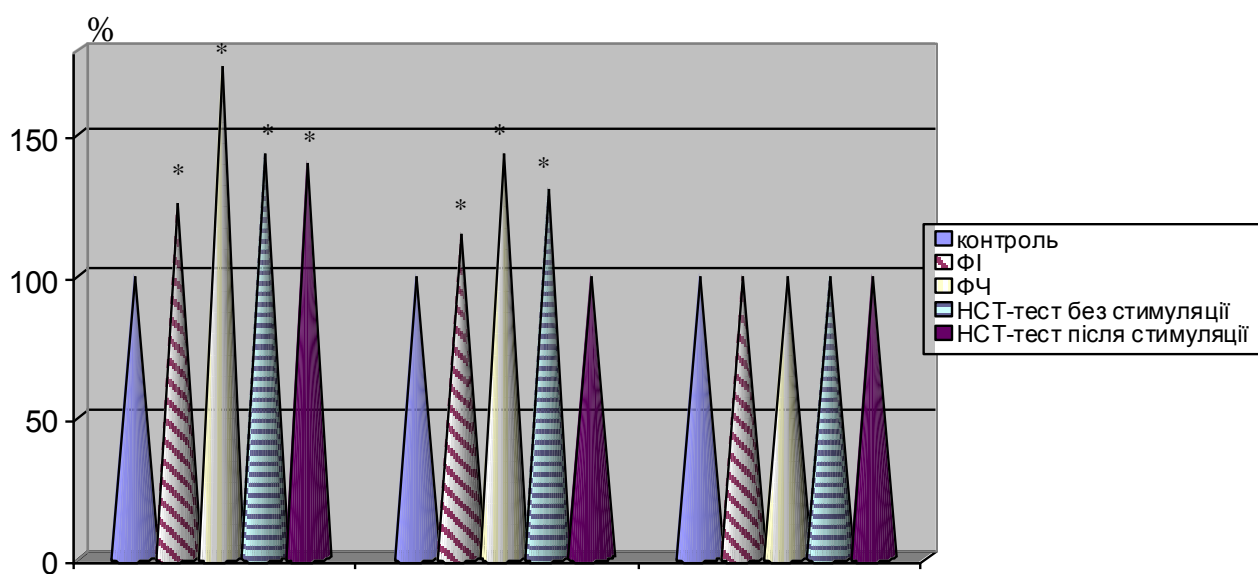


Рис. 6.1. Фагоцитарна активність лейкоцитів у периферичній крові тварин при адреналіновому пошкодженні міокарда (% від контролю)

Визначення НСТ-тесту (після стимуляції) у периферичній крові дало змогу виявити зміни цього показника при АПМ. Зокрема, на 1-у добу адреналінового пошкодження міокарда спостерігалось підвищення НСТ-тесту (після стимуляції) на 40,0% ($P < 0,05$), а пізніше на 7-у і 14-у доби експерименту цей показник не зазнав достовірних змін у морських свинок в порівнянні з інтактною групою тварин (табл.6.4; рис.6.1).

Таблиця 6.4

НСТ-тест (після стимуляції) у периферичній крові морських свинок в різні періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АПМ В добах	Кількість тварин	НСТ-тест після стимуляції в %
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$42,0 \pm 5,1$
Морські свинки з адреналіновим пошкодженням міокарда	1	14	$58,8 \pm 2,0$ $P < 0,05$
	7	14	$50,4 \pm 0,7$ $P > 0,05$
	14	14	$42,8 \pm 0,1$ $P > 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.

Отже, проводячи аналіз одержаних результатів можна констатувати, що адреналінове пошкодження міокарда викликало найбільшу стимуляцію фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові на 1-у добу, дещо нижчу на 7-у добу і практично не впливало на ці показники на 14-у добу експерименту.

6.2. Стан фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда.

Метою цього підрозділу дисертаційної роботи було вивчення порушень окремих показників неспецифічної резистентності організму у периферичній крові за умов поєданого впливу запального процесу в легенях і адреналінового пошкодження міокарда.

Розвиток пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда супроводжувалося підвищенням фагоцитарного індексу в периферичній крові на 36,1 % ($P<0,05$), 30,1 % ($P<0,05$) відповідно на 1-у і 7-у доби експерименту в порівнянні з контролем, що вказувало на стимуляцію фагоцитарної ланки імунітету. На 14-у добу цих експериментальних моделей не піддавався змінам ФІ у крові (табл. 6.5; рис. 6.2).

Таблиця 6.5

Фагоцитарний індекс у периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M\pm m$)

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	ФІ в %
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$68,2\pm 4,0$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$92,8\pm 1,3$ $P<0,05$
	7	14	$88,8\pm 3,1$ $P<0,05$
	14	14	$73,7\pm 1,6$ $P>0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Визначення фагоцитарного числа у периферичній крові показало його суттєве зростання на 103,7 % ($P<0,05$), особливо на 1-у добу формування

пневмонії на тлі АПМ, а далі цей напрям змін зберігся, проте з меншим ступенем вираження на 7-у добу експерименту спостерігалось підвищення ФЧ відповідно на 78,4 % ($P < 0,05$) проти інтактної групи тварин, що свідчило про активну участь лейкоцитів у патогенезі цих експериментальних моделей хвороб. Показники ФЧ в крові на 14-у добу експериментальної пневмонії, що розвинулася на тлі АПМ, знаходилися на рівні величин контрольної групи морських свинок (табл. 6.6; рис. 6.2).

Таблиця 6.6

Фагоцитарне число в периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	ФЧ в %
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$5,2 \pm 0,9$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$10,6 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	7	14	$9,3 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	14	14	$6,2 \pm 0,2$ $P > 0,05$

Примітка. Р – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

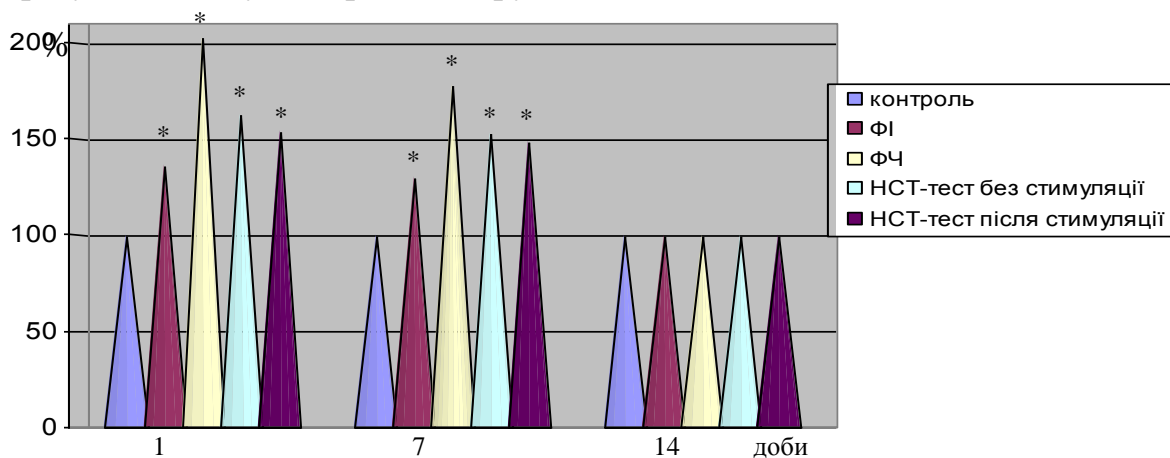


Рис.6.2. Фагоцитарна активність лейкоцитів у периферичній крові морських свинок при пневмонії, що змодельована на тлі АПМ (% від контролю)

Дослідження НСТ-тесту (без стимуляції) у крові тварин при запальному процесі в легенях, який розвинувся на тлі адреналінової міокардіопатії показало підвищення його показників на 1-у і 7-у доби відповідно на 63,8 % ($P < 0,05$), 53,4 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем. Пізніше на 14-у добу цих моделей хвороб НСТ-тест не зазнавав достовірних змін (табл. 6.7; рис. 6.2).

Таблиця 6.7

НСТ-тест (без стимуляції) у периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	НСТ-тест без стимуляції в %
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$5,8 \pm 1,0$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$9,5 \pm 0,2$ $P < 0,05$
	7	14	$8,9 \pm 0,4$ $P < 0,05$
	14	14	$6,6 \pm 0,3$ $P > 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Таблиця 6.8

НСТ-тест (після стимуляції) у периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість експерименту в добах	Кількість тварин	НСТ-тест після стимуляції в %
Інтактні морські свинки	Контроль	20	$42,0 \pm 5,1$
Пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда	1	14	$64,8 \pm 1,9$ $P < 0,05$
	7	14	$62,8 \pm 1,5$ $P < 0,05$
	14	14	$45,1 \pm 0,7$ $P > 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Змодельована пневмонія, що сформувалася на тлі АПМ на 1-у і 7-у доби, характеризувалася зростанням НСТ-тесту (після стимуляції) у крові відповідно на 54,3 % ($P < 0,05$) і 62,8 % ($P < 0,05$) проти величин інтактної групи, що вказувало на включення захисних механізмів організму тварин. У групі тварин з ЕП та АПМ на 14-у добу не спостерігалось змін даного показника (табл. 6.8; рис. 6.2).

Таким чином, проведені дослідження окремих показників неспецифічної резистентності організму в крові морських свинок з пневмонією, яка розвинулася на тлі АПМ, встановили зростання рівня ФІ, ФЧ, НСТ-тесту (без і після стимуляції), особливо на 1-у і 7-у доби експерименту. При цьому ці показники (ФЧ, НСТ-тест) були суттєво вищими за умов поєднаного впливу запального процесу в легенях і адреналінового пошкодження міокарда, ніж при окремому АПМ в порівнянні з контролем. Очевидно, що одержані результати можуть мати важливе значення для характеристики стану фагоцитарної ланки імунітету, їх ролі в перебігу активності запального процесу, патогенезу, прогнозу, пневмонії і адреналінової міокардіопатії.

6.3. Вплив препарату корвітину на фагоцитарну активність лейкоцитів у периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ

Експериментальна пневмонія на 14-у добу, поєднана з адреналіновим пошкодженням міокарда, не викликала підвищення фагоцитарного індексу в крові при порівнянні з контролем, цей показник знаходився на рівні величин інтактних тварин (табл. 6.9; рис. 6.3). Застосування корвітину морським свинкам з пневмонією та АПМ не вплинуло на зміну показників ФІ в крові, він знаходився на рівні групи тварин, яким не вводили цей лікарський засіб (табл. 6.9; рис. 6.3).

Визначення фагоцитарного числа в тварин за наявності поєднаних експериментальних моделей хвороб (на 14-у добу) – пневмонії і АПМ не

виявило достовірних змін цього показника у крові в порівнянні з контролем. Препарат корвітин не подіяв на рівень фагоцитарного числа в крові в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися впливу цього лікарського засобу ($P > 0,05$) (табл. 6.10; рис. 6.3).

Таблиця 6.9

Вплив корвітину на фагоцитарний індекс у периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Кількість тварин	ФІ в %
Інтактні морські свинки	20	$68,2 \pm 4,0$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$73,7 \pm 1,6$ $P > 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$73,5 \pm 0,9$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P_1 – достовірність різниці при порівнянні до та після лікування корвітином.

Таблиця 6.10

Вплив корвітину на фагоцитарне число у периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Кількість тварин	ФЧ в %
Інтактні морські свинки	20	$5,2 \pm 0,9$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$6,2 \pm 0,2$ $P > 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$6,7 \pm 0,2$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P_1 – достовірність різниці при порівнянні до та після лікування корвітином.

Важливе значення для більш ширшого оцінювання стану фагоцитарної ланки імунітету має дослідження НСТ-тесту (без стимуляції) в крові при пневмонії, що виникла на тлі АПМ. НСТ-тест (без стимуляції) в периферичній крові не зазнавав достовірних змін на 14-у добу при запальному процесі в легенях і АПМ проти контролю. Корвітин, призначений морським свинкам не вплинув на НСТ-тест (без стимуляції) у крові ($P > 0,05$) в порівнянні з групою тварин, яким змодельована пневмонія на тлі АПМ і не вводили цей лікарський засіб (табл. 6.11; рис. 6.3).

Таблиця 6.11

Вплив корвітину на НСТ-тест (без стимуляції) у периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Кількість тварин	НСТ-тест без стимуляції в %
Інтактні морські свинки	20	$5,8 \pm 1,0$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$6,6 \pm 0,3$ $P > 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$7,2 \pm 0,2$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,02$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P_1 – достовірність різниці при порівнянні до та після лікування корвітином.

Дослідження НСТ-тесту (після стимуляції) у периферичній крові тварин з пневмонією, що розвинулася на тлі АПМ (на 14-у добу), показало, що цей показник не зазнавав достовірних змін проти контрольних величин (табл. 6.12; рис. 6.3).

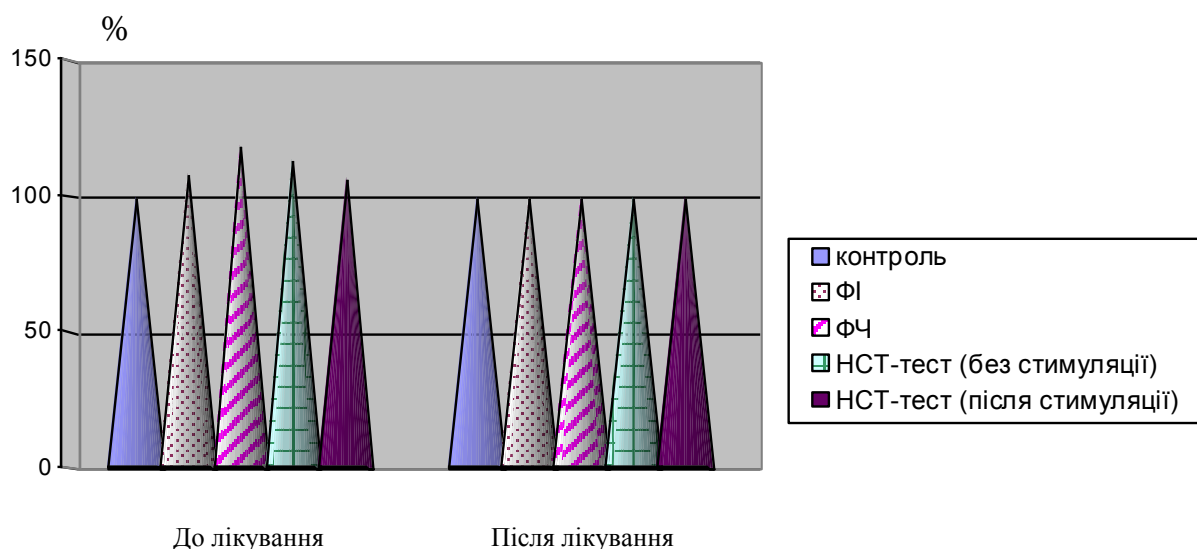


Рис.6.3. Вплив препарату корвітину на ФАЛ у периферичній крові при поєднанні пневмонії та АПМ (% порівняння до та після лікування)

Таблиця 6.12

Вплив корвітину на НСТ-тест (після стимуляції) у периферичній крові морських свинок при пневмонії на тлі АПМ ($M \pm m$)

Форма дослідження	Кількість тварин	НСТ-тест (після стимуляції) в %
Інтактні морські свинки	20	$42,0 \pm 5,1$
Пневмонія на тлі АПМ (до лікування)	14	$45,1 \pm 0,7$ $P > 0,05$
Пневмонія на тлі АПМ (після лікування корвітином)	14	$48,0 \pm 0,8$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$

Примітки:

1. P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі.
2. P_1 – достовірність різниці при порівнянні до та після лікування корвітином.

Після лікування корвітином НСТ-тест (після стимуляції) у крові знаходився на рівні величин групи морських свинок, які не піддавалися впливу цього препарату за умов поєднаної дії запального процесу в легенях і АПМ (табл. 6.12; рис. 6.3).

Отже, проведені дослідження ФІ, ФЧ, НСТ-тесту (без і після стимуляції) в крові за умов розвитку експериментальної пневмонії на тлі АПМ дали змогу охарактеризувати стан фагоцитарної ланки імунітету, її участі в патогенезі цих експериментальних моделей хвороб. Встановлено, що корвітин не виявляє коригуючої дії на вищезазначені показники за умов розвитку ЕП і АПМ.

Підсумовуючи вищесказане, можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Адреналінова міокардіопатія викликала достовірне підвищення ФІ, ФЧ, НСТ-тесту (без і після стимуляції) у периферичній крові з найбільшим ступенем вираження на 1-у, а згодом і на 7-у доби експерименту, за винятком групи тварин на 14-у добу АПМ.

2. Пневмонія, поєднана з АПМ, зумовлювала більшу стимуляцію фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові на 1-у і 7-у доби експерименту при порівнянні з контролем, ніж за умов дії ізольованого адреналінового пошкодження міокарда.

3. Застосування корвітину не призводило до змін рівня показників ФЧ, ФІ, НСТ-тесту (без і після стимуляції) в крові за умов формування пневмонії на тлі АПМ.

Результати дослідження даного розділу опубліковані в 1 науковій статті [19].

1. Бородач В.О. Особливості змін фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові морських свинок, що виникли при

експериментальній пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином / В.О. Бородач, М.С. Рєгеда, Т.О. Пиндус // Практична медицина. – 2011. – Том XVII, № 1. – С. 35-41.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема патогенезу, діагностики і лікування пневмонії за останні десятиріччя набула особливої гостроти, є актуальною і має соціально-економічне значення. Це захворювання є досить поширеним серед патологій бронхолегеневого апарату. Летальність від пневмонії за умови розвитку тяжких її ускладнень зросла від 9% до 30-50 % [1, 9, 95, 96, 120, 203, 205, 213, 215].

На сьогодні уже відомі етіологічні фактори пневмонії, проте патогенез є ще до кінця не вивченим. З літературних джерел відомо, що, супутні захворювання, зокрема серцево-судинна патологія, змінюють фізіологічні процеси в організмі, знижують його адаптаційні можливості, впливають на стан неспецифічної резистентності, активізують процеси ліпопероксидації [97, 139, 140, 158].

За результатами ВООЗ в економічно розвинутих країнах світу (США, Японія, Канада, Німеччина, Швеція та інші) серцево-судинні захворювання є найбільш розповсюдженими і служать причиною смерті у 45-52 % людей. В Україні за даними статистики є близько 2 млн. хворих на серцево-судинну патологію, яка є основною причиною інвалідності та смертності, тому вона набула соціально-економічного значення і є актуальною проблемою сьогодення [98]. Серед цих захворювань найчастіше спостерігається гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця (стенокардія, інфаркт міокарду). Сучасні дослідження доводять, що в генезі ішемічної хвороби серця важливим чинником є надмірні психоемоційні навантаження, що призводять до активації симпато-адреналової системи, ініціювання пошкодження міокарда, стимуляції процесів вільнорадикального окиснення ліпідів [137, 139, 142].

На сьогодні у практичній роботі лікаря досить розповсюдженими є поєднана патологія з ураженням різних органів та систем. Перспективним

напрямок науковців як експериментаторів, так і клініцистів є вивчення особливостей метаболічних порушень та їх фармакологічна корекція за умов розвитку таких захворювань серця, як гострий інфаркт міокарда і пневмонія не окремо, а при їх поєднаному впливові на організм. В умовах експерименту є апробовані адекватні моделі адреналінового пошкодження міокарда і пневмонії. Нині є уже достатньо проведено як клінічних, так і експериментальних досліджень, які стосуються ролі пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в патогенезі як пневмонії, так і міокардіопатії, які перебігають ізольовано. Проте відсутні результати комплексних досліджень показників прооксидантної і антиоксидантної системи в легенях, міокарді, фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові в динаміці розвитку експериментальної пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда до та після застосування препарату корвітину.

Тому першим етапом нашої наукової роботи було дослідження функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем за вмістом ДК і МДА, активністю ферментів СОД і КТ в міокарді морських свинок в динаміці розвитку експериментальної пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда до та після лікування корвітином.

Результати досліджень показали посилене нагромадження продуктів ПОЛ в різні етапи розвитку АПМ. Так, зростав на 45,8 % ($P < 0,05$) вміст ДК в міокарді у тварин найбільше на 1-у добу, а надалі (на 7-у і 14-у доби) цей показник був також підвищеним відповідно на 30,6% ($P < 0,05$) і 21,1% ($P < 0,05$) порівняно з контролем.

Визначення іншого показника ПОЛ – малонового діальдегіду в міокарді за умов формування АПМ, дало змогу виявити також його підвищення на 30,6 % ($P < 0,05$), 26,2 % ($P < 0,05$) і 22,0 % ($P < 0,05$) відповідно на 1-у, 7-у і 14-у доби цієї експериментальної моделі хвороби, що свідчило про посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів, які були найбільше виражені на першу добу АПМ.

Дослідження активності антиоксидантної системи в міокарді за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда встановило неоднаправленість їх змін. На першу добу АПМ спостерігалось підвищення активності СОД, а надалі цей показник зазнавав протилежних змін. Активність супероксиддисмутази в міокарді тварин знижувалася на 14-у добу з АПМ проти показників контролю. Виняток становила група морських свинок з АПМ на 7-у добу, в яких не виявлено достовірних змін активності СОД проти величин інтактних тварин.

Також зростала активність каталази в міокарді ($P < 0,02$) на 1-у добу цієї експериментальної моделі хвороби, а пізніше (на 7-у і 14-у доби) АПМ було встановлено зниження її відповідно на 10,9 % ($P < 0,05$) і 21,5 % ($P < 0,05$) порівняно з групою інтактних тварин.

Таким чином, дослідження показників ПОЛ і АОС в міокарді в динаміці розвитку АПМ показало прискорення процесів ліпопероксидації та початкове компенсаторне зростання активності АОС на першу добу та виснаження антиоксидантного захисту на 7-у і 14-у доби експерименту, що свідчило про порушення рівноваги між прооксидантною і антиоксидантною системами. Аналогічні дані отримали – зростання концентрації ДК, МДА і активності СОД в міокарді тварин на першу добу адреналінового пошкодження міокарда і нормалізація цих показників спостерігалася на 7-у добу експерименту [13, 70, 71, 72, 73, 128, 129].

Нами встановлено, що за умов поєднаної патології – пневмонії, яка розвинулася на тлі АПМ, підвищення рівня ДК в міокарді ($P < 0,05$) на 1-у, 7-у і 14-у доби експерименту в порівнянні з контролем, що свідчило про більш виражену активізацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, ніж у групі тварин з лише адреналіновим пошкодженням міокарда без наявності експериментальної пневмонії проти величин інтактних тварин.

Результати досліджень показали, що концентрація малонового діальдегіду в міокарді морських свинок при пневмонії, що сформувалася на тлі АПМ зростала на першу добу ($P < 0,05$) і утримувався на підвищених

показниках в наступні 7-у і 14-у доби ($P < 0,05$) проти показників інтактної групи тварин.

Отже, як показують одержані дані поєднання пневмонії і АПМ спричиняє виражені зміни щодо стимуляції процесів пероксидного окиснення ліпідів у тварин.

Дослідження ферментів АОС при пневмонії, що розвинулася на тлі АПМ характеризувалося зрушенням активності СОД в міокарді, які полягали в тому, що на першу добу експерименту спостерігалось її зростання ($P < 0,05$), а надалі (7-а, 14-а доби) активність СОД достовірно знижувалася ($P < 0,05$) проти величин здорових тварин.

Подібних змін зазнавала активність каталази в міокарді по відношенню до попередньо досліджуваної СОД за умов формування пневмонії, що виникла на тлі АПМ.

Зокрема, на першу добу експерименту встановлено підвищення активності КТ ($P < 0,05$), що свідчить про включення компенсаторних можливостей антиоксидантної системи, спрямованої на утилізацію продуктів ПОЛ. Пізніше, на 7-у і 14-у доби розвитку експериментальної пневмонії на тлі АПМ виявлено зниження активності каталази ($P < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою морських свинок, що дозволяє констатувати про те, що відбувається виснаження АОС.

Таким чином, проведені дослідження показників, які характеризують процеси ліпопероксидації і стан антиоксидантного захисту за умов поєднаної патології – пневмонії, що розвинулася на тлі АПМ показали підвищення вмісту ДК і МДА та спочатку зростання (на першу добу), а потім зниження активності СОД і КТ в міокарді на 7-у і 14-у доби експерименту.

Застосування корвітину спричинило зниження рівня ДК, МДА та підвищення активності СОД і КТ в міокарді ($P < 0,05$) при пневмонії на тлі АПМ проти групи тварин, які не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про коригуючий його вплив на досліджувані показники.

Аналізуючи літературні дані, можна констатувати про те, що в експерименті і в клініці встановлений прямий зв'язок і залежність між гостротою (тяжкістю) запальної реакції та ступенем активації ПОЛ – насамперед безпосередньо у вогнищі запалення, а також у гуморальних середовищах організму (кров, плазма, лімфа), куди ці продукти можуть потрапити вторинно із запального вогнища. При цьому етіологія запалення, ділянка ураження, участь мікроорганізмів відіграють лише вторинну роль – реакція активації ПОЛ присутня завжди. Ці дані зайвий раз підтверджують універсальність активації ПОЛ як патогенетичної ланки стресу, одним із видів якого за своєю різноманітністю є запалення [6, 7].

З літературних джерел відомо, що запалення, алергія, гіпоксія та стрес суттєво впливають на зрушення процесів ліпопероксидації та функціонування антиоксидантного захисту організму за умов розвитку захворювань органів дихання і серцево-судинної системи [7, 10, 32, 33, 34, 35, 36].

У контексті з цим слід підкреслити, що досвід застосування корвітину для хворих у гострий період інфаркту міокарда показав здатність препарату знизити зону некрозу, зменшити частоту серцевих аритмій, попереджувати розширення порожнин серця та знижувати систолічну функцію міокарда, нормалізувати вегетативний баланс [23, 24, 60].

Окремий розділ нашої роботи був присвячений вивченню функціонального стану прооксидантної системи, який визначали за вмістом ДК і МДА та антиоксидантної системи за активністю ключових її ферментів – СОД і каталази в легенях морських свинок в динаміці формування адреналінового пошкодження міокарда до та після застосування корвітину.

У роботі встановлено, що вміст ДК в легенях поступово зростав на 24,6 % ($P < 0,05$), 27,2 % ($P < 0,05$) і 30,7% ($P < 0,05$) в залежності від тривалості розвитку АПМ (1-а, 7-а і 14-а доби) в порівнянні з контролем. Аналогічний напрям змін відбувався в легенях морських свинок з боку МДА. Некротичний процес в міокарді (на 1-у, 7-у доби) супроводжувався

поетапним підвищенням рівня МДА ($P < 0,05$) і досягнув найвищих величин ($P < 0,05$) на 14-у добу експерименту, що свідчило про інтенсифікацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, яке залежить від тривалості спостереження за розвитком АПМ. Вивчення активності ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази в легенях в динаміці розвитку АПМ, дозволило встановити, що ці показники зазнавали неоднонаправлених змін. Так, активність СОД в легенях не зазнавала достовірних змін на 1-у і 7-у доби АПМ ($P > 0,05$), цей показник знаходився на рівні контрольної групи тварин, у пізній період дослідження, який включав 14-у добу даний показник був менший за такий у інтактних тварин ($P < 0,05$).

Подібні зміни відбувалися з активністю каталази в легенях морських свинок при АПМ. Спочатку на першу і сьому доби цієї експериментальної моделі хвороби активність каталази не змінювалася ($P > 0,05$), потім на 14-у добу значення було меншим, ніж при контролі, що вказувало на виснаження антиоксидантного захисту і порушення рівноваги між прооксидантної і антиоксидантної системами, особливо на 14-у добу експерименту.

Таким чином, проведені дослідження показників ліпопероксидації і антиоксидантної системи в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда дозволяло стверджувати про те, що нагромадження продуктів ПОЛ у легенях залежить від тривалості цієї експериментальної моделі хвороби, яка спричиняла пошкоджуючий вплив на організм тварини і виснажувала антиоксидантні захисні механізми на 14-у добу АПМ.

За умови поєднаного впливу запального процесу в легенях і АПМ встановлено, що рівень ДК в легенях морських свинок поступово зростав на 43,0% ($P < 0,05$) і 44,7% ($P < 0,05$) при пневмонії, що виникла на тлі АПМ на 1-у і 7-у доби експерименту порівняно з контролем. Далі на 14-у добу спостерігалось переважання вмісту ДК ($P < 0,05$) проти групи інтактних тварин.

Аналогічний напрям змін спостерігали за показником вмісту малонового діальдегіду за умов розвитку пневмонії на тлі АПМ. Виявлено підвищення рівня МДА в легенях тварин на 1-у і 7-у доби пневмонії і адреналінового пошкодження міокарда ($P < 0,05$) і найвищих величин досягнув цей показник на 14-у добу ($P < 0,05$) відносно контролю, що свідчило про посилене нагромадження продуктів пероксидного окиснення ліпідів, активацію процесів ліпопероксидації.

Стан антиоксидантного захисту при пневмонії, що виникла на тлі АПМ вивчали за допомогою активності ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази.

Результати досліджень показали, що на першу добу експерименту активність СОД і каталази в легенях не зазнавала змін ($P > 0,05$), а пізніше на 7-у і 14-у доби формування пневмонії на тлі некротичного процесу в міокарді спостерігалось зниження рівня цих ферментів ($P < 0,05$) в порівнянні з величинами контролю.

Застосування лікарського засобу корвітину зумовлювало зниження концентрації ДК і МДА ($P < 0,05$) та зростання активності СОД і КТ в легенях проти показників групи тварин, яким не був призначений цей антиоксидант.

Таким чином, підсумовуючи вищесказане, можна констатувати, що поєднання пневмонії і АПМ викликало суттєве посилення нагромадження продуктів ПОЛ та виснаження ферментативної АОС, а застосування препарату корвітину зумовлювало антиоксидантну дію на зрушені показники вільнорадикального окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту.

Аналогічні результати дослідження до наших в експерименті одержала [107, 108, 109] при пневмонії. Встановлено, що через 6 год. після зараження тварин стафілококом високий рівень ДК і МДА на тлі зниження активності СОД і каталази в легенях як у самок, так і самців, а також наведені зрушення ПОЛ і АОС супроводжувалися появою морфологічних ознак гострої пневмонії. Пізніше зменшувалася концентрація продуктів ліпопероксидації в легенях щурів через 10 діб після зараження стафілококом. Христин Т.М.

[149] вважає, що використовуючи антиоксидант кверцетин можна ефективно коригувати антиоксидантну ланку при хронічних обструктивних захворюваннях легень. Кверцетин є одним із найбільших біофлавоноїдів, інгібітор ліпоксигенази, володіє антиоксидантним впливом, блокує радикали як екзогенного, так і ендogenous походження, має антигістамінну дію, перешкоджаючи виробленню гістаміну, серотоніну і лейкотрієнів, має протизапальний і протинабряковий ефект, знижує проникність капілярів.

Важливим розділом дисертації було дослідження показників ПОЛ і АОС в крові при АПМ. Останнє супроводжувалося зростанням рівня дієнових кон'югатів у крові ($P < 0,05$) на 7-у і 14-у доби експерименту в порівнянні з контролем, що свідчило про стимуляцію вільнорадикального окиснення ліпідів.

Адреналінове пошкодження міокарда характеризувалося послідовним підвищенням вмісту МДА в крові ($P < 0,05$) на першу добу, а пізніше на 7-у і 14-у доби експерименту надалі спостерігалось ще більше зростання цього показника ($P < 0,05$) проти групи інтактних тварин, що вказувало на підсилення процесів пероксидного окиснення ліпідів.

Результати дослідження показали, що активність СОД в крові на 1-у, 7-у і 14-у доби при АПМ знаходилися на рівні величин контрольної групи тварин ($P > 0,05$).

Визначення каталази у крові тварин при адреналіновому пошкодженні міокарда дало змогу виявити підвищення її активності ($P < 0,05$) лише на 7-у добу експерименту, в той же час, як і в інші терміни спостереження (1-а і 14-а доби) цей показник не зазнавав достовірних змін і був на рівні інтактних морських свинок. Таким чином, аналізуючи одержані результати можна стверджувати, що адреналінове пошкодження міокарда викликає поступове нагромадження метаболічних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і включення компенсаторних механізмів антиоксидантного захисту.

З літератури відомо, що ряд авторів [68, 69, 72, 73] своїми дослідженнями встановили інтенсивне нагромадження продуктів ПОЛ і

компенсаторне зростання в крові активності ферментів АОС на 1-у добу адреналінового пошкодження міокарда в експерименті.

Нами виявлено, що експериментальна пневмонія, поєднана з адреналіновим пошкодженням міокарда, супроводжувалася суттєвим підвищенням рівня ДК в крові на 1-у, 7-у і 14-у доби ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що вказує на інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів.

Встановлено також аналогічний напрям змін концентрації МДА в крові при пневмонії, яка була змодельована на тлі адреналінового пошкодження міокарда до попереднього досліджуваного показника – дієнових кон'югатів ($P < 0,05$).

Вивчення активності супероксиддисмутази і каталази в крові при пневмонії, яка розвинулася на тлі АПМ показало незначне її підвищення ($P < 0,05$) на 1-у добу експерименту. Пізніше на 14-у добу цих експериментальних моделей хвороб не відбулося змін щодо активності СОД і КТ, вона знаходилася на рівні фізіологічних показників.

Отже, як видно з отриманих результатів, що за умови формування пневмонії на тлі АПМ відбуваються значні зрушення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в крові.

Лікування препаратом корвітином призвело до зниження концентрації ДК у крові ($P < 0,05$) та не вплинуло на активність СОД і КТ при порівнянні з групою морських свинок, які не піддавалися дії цього лікарського засобу.

Таким чином, проведені дослідження показників (ДК, МДА, СОД, КТ) в крові, за якими визначали рівень порушень функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем показали, що адреналінове пошкодження міокарда викликало помірні зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, а за умови поєднаної дії запального процесу в легенях і адреналінової міокардіопатії спостерігається суттєве посилення цих зрушень. Застосування корвітину зумовлює помірне зниження утворення продуктів ПОЛ у тварин з ЕП і АПМ.

У цьому контексті слід підкреслити, що раніше від наших даних при пневмонії в експерименті отримала [107, 108], яка встановила також посилене нагромадження продуктів ПОЛ в крові, особливо через 6 год., 4 і 6 діб після зараження щурів стафілококом та пригнічення антиоксидантного захисту на 4-у добу розвитку експериментальної пневмонії.

З літературних джерел відомо, що схильність організму до різних запальних уражень легень та особливостей їх клінічного перебігу пов'язана із факторами неспецифічної резистентності організму і станом імунної системи. Встановлено, що усі запальні патологічні процеси зумовлені здебільшого інфекційним початком і виникненням захворювання, як правило, визначається конкретним станом, що відбувається між інфекційним агентом та макроорганізмом [86, 106]. Розвиток запальних уражень легень здебільшого відбувається на тлі зниження резистентності організму. Поліморфно-ядерні лейкоцити є важливими спеціалізованими клітинами цієї системи. Тому визначення їх функціональної спроможності за показниками ФІ, ФЧ, НСТ-тесту в крові має важливе значення не тільки для того, щоб оцінити ступінь запального процесу в легенях, але й для визначення участі окремих ланок патогенезу в формуванні пневмонії [86, 106, 120].

Великим наступним розділом нашої дисертаційної роботи було вивчення стану фагоцитозу за допомогою визначення фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, НСТ-тесту (без і після стимуляції) у периферичній крові тварин при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда до та після застосування корвітину.

Результати дослідження показали, що найвищі показники фагоцитарного індексу у периферичній крові були на першу добу АПМ ($P < 0,05$), дещо нижчими вони були від попереднього терміну спостереження, проте підвищеними ($P < 0,02$) на 7-у добу експерименту і не зазнавали достовірних змін ($P > 0,05$) на 14-у добу цієї експериментальної моделі хвороби в порівнянні з контролем, що вказувало на включення захисних механізмів організму тварин.

Відбувалися також виражені зміни фагоцитарного числа у периферичній крові, особливо на початку АПМ (на 1-у добу) воно зростало ($P < 0,05$), залишаючись підвищеним також на 7-у добу експерименту ($P < 0,05$) і на 14-у добу цього модельного процесу спостерігалось відсутність змін цього показника ($P > 0,05$) проти величин інтактних тварин, що свідчило про стимуляцію фагоцитарної активності лейкоцитів.

На 1-у і 7-у доби адреналінової міокардіопатії встановлено достовірне зростання НСТ-тесту (без стимуляції) у периферичній крові морських свинок ($P < 0,05$), а далі на 14-у добу експерименту цей показник знаходився на рівні контролю ($P > 0,05$).

Визначення НСТ-тесту (після стимуляції) у периферичній крові дало змогу виявити також зміни цього показника при АПМ. Зокрема, на 1-у добу адреналінового пошкодження міокарда спостерігалось суттєве підвищення НСТ-тесту (після стимуляції) ($P < 0,05$), пізніше на 7-у і 14-у доби цей показник не зазнавав достовірних змін ($P < 0,05$) в порівнянні з інтактною групою тварин.

Отже, проводячи аналіз одержаних результатів можна констатувати, що адреналінове пошкодження міокарда викликало найбільшу стимуляцію фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові на 1-у добу, дещо нижчу на 7-у добу і практично не впливало на них на 14-у добу експерименту.

Результати наших досліджень показали, що розвиток пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда супроводжувався підвищенням фагоцитарного індексу в периферичній крові ($P < 0,05$) на 1-у, 7-у доби експерименту в порівнянні з контролем, що вказувало на стимуляцію фагоцитарної ланки імунітету.

Визначення фагоцитарного числа у периферичній крові показало його суттєве зростання ($P < 0,05$), особливо на 1-у добу формування пневмонії на тлі АПМ, а далі цей напрям змін зберігся, проте з меншим ступенем вираження на 7-у добу експерименту ($P < 0,05$) проти інтактної групи тварин,

що свідчило про активну участь лейкоцитів у патогенезі цих експериментальних моделей хвороб.

Дослідження НСТ-тесту (без і після стимуляції) у крові тварин при запальному процесі в легенях, який розвинувся на тлі адреналінової міокардіопатії показало підвищення його показників на 1-у, 7-у доби ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що вказує на включення захисних механізмів організму тварин. У пізні періоди (14-а доба) цих поєднаних патологічних процесів показники НСТ-тесту знаходилися на рівні фізіологічної норми ($P > 0,05$).

Аналогічні результати досліджень до наших одержала І.В.Поляниц [107, 108, 109] у хворих на крупозну і вогнищеву пневмонії. Встановлено зростання НСТ-тесту, ФАЛ, показника пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові пацієнтів на 5-у добу пневмонії, що свідчить про активізацію метаболічних процесів в нейтрофільних гранулоцитах.

Таким чином, проведені нами дослідження окремих показників неспецифічної резистентності організму в крові інтактних морських свинок та у тварин з пневмонією, яка розвинулася на тлі АПМ, встановили зростання рівня ФІ, ФЧ, НСТ-тесту (без і після стимуляції) на 1-у і 7-у доби спостереження. При цьому ці показники були суттєво вищими за умов поєданого впливу запального процесу в легенях і адреналінового пошкодження міокарда в порівнянні з контролем, ніж при окремому АПМ. Очевидно, що одержані результати можуть мати важливе значення для характеристики стану фагоцитарної ланки імунітету, їх ролі в перебігу активності запального процесу, патогенезу, прогнозу, пневмонії і адреналінової міокардіопатії.

Використання корвітину не вплинуло на стан показників фагоцитозу ($P < 0,05$) за умов розвитку пневмонії на тлі адреналінової міокардіопатії.

Отже, проведені нами комплексні біохімічні дослідження ДК, МДА, СОД, КТ в легенях, міокарді, ФІ, ФЧ, НСТ-тесту (без і після стимуляції) в

крові при адреналіновому пошкодженні міокарді окремо і за умов розвитку його на тлі експериментальної пневмонії дали змогу охарактеризувати стан прооксидантної і антиоксидантної системи, фагоцитарної ланки імунітету, їх участі в патогенезі цих експериментальних моделей хвороб та встановити позитивний вплив корвітину на змінені показники ПОЛ і АОС.

Одержаний фактичний матеріал дисертаційної роботи дав можливість розширити і поглибити існуючі уявлення про патогенез, удосконалити діагностику та лікування пневмонії з АПМ за допомогою визначення показників ліпопероксидації і АОС та здійснити корекцію ПОЛ і активності ферментів антиоксидантного захисту в легенях, міокарді, крові шляхом використання антиоксиданту корвітину.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені нові теоретичні узагальнення результатів дослідження особливостей порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантної системи в міокарді, легенях, крові, неспецифічної резистентності організму при експериментальній пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда. Експериментально обґрунтовано можливість їх корекції за допомогою корвітину.

1. Адреналінове пошкодження міокарда супроводжується інтенсивним нагромадженням продуктів ліпопероксидації на усіх етапах свого розвитку з найбільшим ступенем вираження на 1-у добу експерименту – зростанням концентрації дієнових кон'югатів на 45,8 % ($P < 0,05$) і малонового діальдегіду на 30,6 % ($P < 0,05$) та компенсаторним підвищенням активності ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази і каталази) в міокарді в ранній період з наступним їх зниженням на 7-у і 14-у доби.

2. Активація пероксидного окиснення ліпідів у міокарді при пневмонії у тварин, які зазнавали гострого адреналінового пошкодження міокарда, знижує активність супероксиддисмутази на 18,3% ($P < 0,05$) і каталази на 20,8% ($P < 0,05$) на 14-у добу спостереження.

3. На усіх етапах формування адреналінового пошкодження міокарда (1-а, 7-а і 14-а доби) спостерігається накопичення продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів в легенях – зростання вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду відповідно на 24,6 % ($P < 0,05$), 27,2 % ($P < 0,05$), 30,7 % ($P < 0,05$) і на 23,3 % ($P < 0,05$), 23,8 % ($P < 0,05$), 47,0 % ($P < 0,05$) на тлі пригнічення (на 14-у добу експерименту) функціональної здатності ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

4. Надмірне утворення продуктів вільнорадикального окиснення в легенях відбувається на усіх етапах розвитку пневмонії у тварин,

реактивність яких змінена гострим адреналіновим пошкодженням міокарда, викликає виснаження антиоксидантної системи на 14-у добу спостереження.

5. Адреналінове пошкодження міокарда проявляється підвищенням вмісту метаболітів ліпопероксидації в крові тварин на 1-у, 7-у і 14-у доби спостереження, а за умов розвитку пневмонії на його тлі відбувається більше поглиблення процесів пероксидного окиснення ліпідів – збільшується концентрація дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та компенсаторне зростання активності ферментів антирадикального захисту, особливо на 1-у і 7-у доби цих експериментальних моделей хвороб.

6. Змодельована пневмонія на тлі адреналінового пошкодження міокарда супроводжується суттєвим зростанням фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові – підвищується фагоцитарне число на 103,7 % ($P < 0,05$), фагоцитарний індекс на 36,1 % ($P < 0,05$), НСТ-тест на 63,8 % ($P < 0,05$), особливо на 1-у добу спостереження. На 7-у та 14-у доби розвитку пневмонії за таких умов відповідно спочатку підвищується активність лейкоцитів, а згодом наближається до рівня показників інтактних тварин.

7. Використання корвітину спричиняє коригуючий вплив на показники прооксидантної (знижується концентрація малонового діальдегіду в міокарді на 12,9 % ($P < 0,05$), дієнових кон'югатів у легенях на 21,3 % ($P < 0,05$) та антиоксидантної системи (зростає активність каталази в міокарді і легенях відповідно на 18,4 % ($P < 0,05$) і 14,8 % ($P < 0,05$)) за умов розвитку пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев С. Н. Тяжелая внебольничная пневмония / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Русский мед. журнал. – 2001. – Т. 9, № 5. – С. 177-178.
2. Алиев Л. Л. Влияние корвитина на показатели антиоксидантной системы при развитии реперфузионного синдрома на фоне воздействия ионизирующего излучения / Л. Л. Алиев, В. З. Марченко, В. В. Щербак // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 198.
3. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.
4. Артишевский А. А. Гистология с техникой гистологических исследований / А. А. Артишевский, А. С. Леонтьук, Б. А. Слука. – Минск: Вышэйшая школа, 1999. – 236 с.
5. Асаулюк И. К. Особенности вторичной пневмонии / И. К. Асаулюк // Лікарська справа. – 2000. – № 5. – С. 88-94.
6. Атаман О. В. Механізми розвитку Д-гіпервітамінозних уражень кровоносних судин / О. В. Атаман. – Суми: Сумський державний університет, 2011. – 150 с.
7. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой // Чернобыльинтеринформ. – 1997. – Ч. 2. – С. 6-37.
8. Баранова А. А. Детская аллергология / А. А. Баранова, И. И. Балаболкин. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. – 687 с.
9. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей / Дж. Бартлетт. – М.: ЗАО "Издательство Бином": Невский диалект, 2000. – 192 с.

10. Беленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки. – 2002. - № 1-2. – С. 43-46.
11. Біохімічний склад рідин організму / О. Я. Склярів. – К.: Здоров'я, 2004. – 192 с.
12. Богатов А. И. Осложненная стафилококковая пневмония у взрослых / А. И. Богатов, Д. Г. Мустафин. – М.: Медицина, 1984. – 176 с.
13. Бойків А. Б. Стан перекисного окиснення ліпідів та активність антиокислювальної системи у крові щурів з різним типом запальної реакції після введення кардіотоксичної дози адреналіну / А. Б. Бойків // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 3. – С. 74-77.
14. Бородач В. О. Активність каталази в міокарді морських свинок за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда / В. О. Бородач // Бюлетень Х читань ім. В.В. Підвисоцького, 26-27 травня 2011 року. – Одеса, 2011. – С. 33-34.
15. Бородач В. О. Активність супероксиддисмутази в легенях морських свинок за умов розвитку експериментальної пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда до та після застосування корвітину / В. О. Бородач, М. М. Регеда // Сучасні аспекти медицини і фармації - 2011: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, 12-13 травня 2011 року: тези за матеріалами конф. – Запоріжжя, 2011. – С. 6.
16. Бородач В. О. Зміни активності каталази в легенях морських свинок за умов розвитку пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда до та після застосування корвітину / В. О. Бородач, М. М. Регеда // Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх хвороб: науково-практична конференція, 12-13 травня 2011 року: матеріали конф. – Запоріжжя, 2011. – С. 4.
17. Бородач В. О. Зрушення функціонального стану про- і антиоксидантної систем у міокарді, що виникли при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином / В. О.

Бородач, М. С. Регеда // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 24-27.

18. Бородач В. О. Особливості змін прооксидантної системи у міокарді морських свинок в динаміці адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином / В. О. Бородач // Новітні науково-навчальні досягнення медицини транспорту: в рамках XVII міжнародної виставки «Суднобудування – 2011» і IX спеціалізованої виставки «Водний транспорт», 25-26 травня 2011 року: збірник наукових праць. – Миколаїв, 2011. – С. 158-160.

19. Бородач В. О. Особливості змін фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові морських свинок, що виникли при експериментальній пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином / В. О. Бородач, М. С. Регеда, Т. О. Пиндус // Практична медицина. – 2011. – Т. XVII, № 1. – С. 35-41.

20. Бородач В. О. Особливості змін функціонального стану процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у легенях морських свинок при експериментальній пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та корекція їх порушень корвітином / В. О. Бородач, М. С. Регеда, Т. О. Пиндус // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 29-33.

21. Бородач В. О. Рівень малонового діальдегіду в міокарді морських свинок в динаміці експериментальної пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда до та після застосування корвітину / В. О. Бородач, С. Д. Бородач // Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини: II міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, 17-18 травня 2011 року: матеріали конф. – Вінниця, 2011. – С. 14.

22. Бышевський А. Ш. Влияние комбинации витаминов-антиоксидантов на гемостаз при экспериментальной гипероксидации / А. Ш.

Бышевский, С. Л. Галян, И. В. Ральченко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 34-36.

23. Ватутин Н. Т. Применение корвитина для профилактики окислительного стресса, обусловленного острым токсическим действием антрациклиновых антибиотиков / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Т. С. Гончаренко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 482-484.

24. Ватутин М. Т. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М. Т. Ватутин, Т. С. Гончаренко, О. В. Склянна // Ліки. – 2005. - № 3-4. – С. 19-26.

25. Вигівська О. А. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину / О. А. Вигівська, М. І. Загородний, Н. О. Горчакова // Ліки. – 2004. - № 1-2. – С. 8-12.

26. Виксман М. Е. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской армии и военно-морского флота / М. Е. Виксман, А. Н. Маянский // Учебное пособие. – 1987. – С. 24.

27. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К.: Здоровье, 1989. – С. 170-171.

28. Гарбузова В. Ю. Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантна активність артеріальної і венозної стінки в динаміці розвитку гіпервітамінозу Д / В. Ю. Гарбузова // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 87-90.

29. Гиріна О. М. Зміна жирнокислотного складу ліпідів крові при ішемічній хворобі серця під впливом лазерної терапії та кверцетину / О. М. Гиріна, О. В. Новицький, Т. С. Брюзгіна // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 62-64.

30. Гложик І. Динаміка вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів в організмі спортсменів-важкоатлетів залежно від рівня тренуваності / І. Гложик // Молода спортивна наука України. – 2009. – № 3. – С. 40–44.
31. Гонадектомія і адаптація серця до адреналінового пошкодження / М. Р. Хара, В. Є. Пелих, А. М. Дорохіна, Г. О. Хара // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 94–97.
32. Гонський Я. І. Біохімія людини: підручник. / Я.І. Гонський, Т.П.Максимчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 736 с.
33. Гончарук Е. Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля / Е. Г. Гончарук, М. М. Коршун // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 131-150.
34. Горошко О. М. Вплив антиоксидантних властивостей корвітину на перебіг гострої експериментальної ниркової недостатності / О. М. Горошко, М. Н. Гарас // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 119-121.
35. Гріневич Ю. Я. Перекисне окиснення ліпідів і активність антиоксидантних ферментів у щурів після тиреоїдектомії / Ю. Я. Гріневич, Г. Д. Бендюг, Ю. М. Білокінь // Фізіол. журнал. – 2004. – Т. 50, № 6. – С. 83-87.
36. Гудима А. А. Дослідження процесів вільнорадикального окиснення при гострому ураженні легень / А. А. Гудима, М. І. Марущак // Бюлетень Х читань ім. В.В. Підвисоцького. – Одеса, 2011. – С. 42-43.
37. Гулага О. І. Процеси ліпопероксидації у хворих на серцеву недостатність / О. І. Гулага, В. К. Ташук, О. С. Полянська // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 122-124.
38. Дзюблик О. Я. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію. / О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, Р. Є. Сухін // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 27-30.

39. Дорошко В. А. Особливості впливу статевих гормонів на постішемичну дизрегуляцію прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в структурах мозку щурів різного віку / В. А. Дорошко, С. С. Ткачук // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 213.

40. Дослідження антиоксидантних властивостей метаболічних засобів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Н. М. Юрженко, Л. П. Купраш // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 168-170.

41. Ельський В. Н. Липидная пероксидация и активность митохондриальных и лизосомальных ферментов на субклеточном уровне в шоковых органах / В. Н. Ельський, С. В. Колесникова, Т. Л. Заведя // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 35-39.

42. Загородний М. І. Вплив кверцетину на НПЗП-гастропатії, викликані диклофенаком натрію, у хворих на остеоартроз / М. І. Загородний // Ліки – 2003. – № 3-4. – С.129-134.

43. Загородний М. І. Вплив кверцетину на ульцерогенний ефект диклофенаку натрію / М. І.Загородний // Лікарська справа. – 2003. - № 1-2. – С. 96-99.

44. Загородний М. І. Квантово-фармакологічні властивості кверцетину / М. І. Загородний // Лікарська справа. – 2007. – № 7. – С. 86-91.

45. Загородний М. И. Влияние кверцетина, диклофенака натрия и их комбинаций на биохимические показатели крови при экспериментальном остеоартрозе / М. И.Загородный, А. М.Магомедов, А. А.Бурьянов // Літопис травматології та ортопедії. – 2003. - № 1-2. – С. 16-20.

46. Заморський І. І. Зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в передньому мозку щурів при дії поліхроматичного некогерентного поляризованого світла на точку акупунктури / І. І. Заморський, С. О. Гуляр // Фізіол. журнал. – 2004 – Т. 50, № 3. – С. 59-63.

47. Заморський І. І. Зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в передньому мозку щурів при дії поліхроматичного некогерентного поляризованого світла на точку акупунктури / І. І. Заморський, С. О. Гуляр // Фізіол. журнал. – 2004 – Т. 50, № 3. – С. 59-63.

48. Казанцев В. А. Пневмония: руководство для врачей / А. В. Казанцев, Б. Б. Удальцев. – Спб: Спец. лит., 2002. – 118 с.

49. Качмарська М. О. Вплив корвітину на ультраструктури синусоїдних гемокапілярів печінки білих щурів за умов хронічної гіперімунокомплексної патології / М. О. Качмарська // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 436-438.

50. Кипшидзе Н. Н. Новые подходы к лечению геронтологических больных ишемической болезнью сердца с синдромом стенокардии / Н. Н. Кипшидзе, Т. Г. Зубиашвили // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 126–129.

51. Ковалев В. Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина / В. Б. Ковалев // Укр. мед. альманах. – 1999. – Т. 2, № 4. – С. 176-184.

52. Ковалишин О. А. Вміст в крові циркулюючих імунних комплексів у ранній період формування експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Ставайки сьвременна наука – 2007 : V міжнародна научна практична конференція, 1-15 октомври 2007 година : матеріали конференції. – София “Бял Град-БГ” ООД, 2007. – Т. 8. – С. 16-17.

53. Ковалишин О. А. Вміст дієвих кон'югатів та активність супероксиддисмутази в наднирках морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали

1-ї науково-практичної конференції, 6-7 листопада 2008 року. – Тернопіль, 2008. – С. 126.

54. Ковалишин О. А. Дія антиоксиданта тіотріазоліну на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної систем в легеневій тканині морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Досягнення біології та медицини. – 2008. – № 2(12). – С. 57-59.

55. Ковалишин О. А. Особливості імунологічної реактивності організму в ранні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // XII конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 25-28 вересня 2008 року: тези доповідей. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 181-182.

56. Ковалишин О. А. Порушення функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном / О. А. Ковалишин, В. Й. Кресюн, М. С. Регеда // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5(109). – С. 10-12.

57. Ковалишин О. А. Сучасні погляди на етіопатогенетичні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Практична медицина. – 2007. – Т. XIII, № 2. – С. 142-145.

58. Коваль Г. Д. Вплив біоспорину на рівень деяких цитокінів у крові хворих на хронічні обструктивні захворювання легень з дизбіозом кишечника / Г. Д. Коваль, Н. М. Каспрук, Р. П. Ляшук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 52-53.

59. Козирев А. В. Антиоксиданти як засіб підвищення фізичної працездатності у спортсменів-веслувальників під час відновлювального періоду / А. В. Козирев, О. І. Цебржинський // Спортивна наука України. – 2010. – № 3. – С. 3–10.

60. Колішецька М. А. Вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та

корекція їх порушень / М. А. Колішецька // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: 1-ша науково-практична конференція, 6-7 листопада 2008 р. : матеріали конференції. – Тернопіль, 2008. – С. 128-129.

61. Колішецька М. А. Комплементарна активність сироватки крові в морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та її корекція корвітином / М. А. Колішецька // XII конгрес СФУЛТ, 25-28 вересня 2008 р. : тези доповідей. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 182.

62. Колішецька М. А. Характеристика окремих компонентів гуморального імунітету крові морських свинок у динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту і корекція їх порушень корвітином / М. А. Колішецька // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 6(110). – С. 13-14.

63. Коркушко О. В. Неспецифические заболевания легких в гериатрической практике / О. В. Коркушко. – К.: Здоров'я, 1984. – 217 с.

64. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8-10.

65. Коровина О. В. Пневмония / О. В. Коровина, Г. Б. Федосеева, М. М. Ильковича. – Спб: Нордмед- издат., 1998. – 383 с.

66. Кришталь М. В. Запалення як переважно місцевий патологічний процес / М. В. Кришталь, В. А. Міхньов // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 23-24.

67. Кузьменко М. О. Дослідження ефективності препаратів кверцетину для корекції гіпертрофічних змін міокарда / М. О. Кузьменко, Л. В. Тумановська // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 41-42

68. Левицький П. Р. Вплив фотостимуляції на біохімічні та функціональні зміни за адреналінової міокардіодистрофії / П. Р. Левицький //

Матеріали XLVIII підсумкової науково-практичної конференції «Здобутки клінічної і експериментальної медицини». – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 12.

69. Левицький П. Р. Вплив фотостимуляції на функціонально-біохімічні прояви адреналінової міокардіодистрофії / П. Р. Левицький, М. С. Гнатюк // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 54-57.

70. Лепявко А. А. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда в щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 29–31.

71. Лепявко А. А. Вікові особливості змін активності про- та антиоксидантної систем у міокарді щурів різної статі за його адреналінового пошкодження / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 100-104.

72. Лебедева Т. А. Вплив глутаргіну та триметазидину на прояви гострого гіпоксичного ушкодження міокарда, спричиненого адреналіном / Т. А. Лебедева // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 4. – С. 74–77.

73. Лебедева Т. Вплив L-аргініну та N-нітро-L-аргініну на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в міокарді / Т. Лебедева, М. Кушнір // IX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених, ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, 21-22 квітня 2005р.: матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 187.

74. Лебедева Т. А. Вплив L-аргініну та N-нітро-L-аргініну на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тварин з гострим адреналіновим ушкодженням міокарда / Т. А. Лебедева, О. О. Казанська // Актуальні проблеми сучасної медицини: 58 наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених НМУ ім. О.О. Богомольця, 29-31 жовтня 2003 р.: збірник тез. – Київ, 2003. – С. 32.

75. Лебедева Т. А. Вплив L-аргініну та глутаргіну на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тварин з гострим

адреналіновим ушкодженням міокарда / Т. А. Лебедева, О. О. Казанська // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини та стоматології: Всеукр. 66 підсумк. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 9 квітня 2004 р.: матеріали конференції. – Донецьк, 2004. – С.189-190.

76. Личко В. Г. Оціночні підходи до функціональних зрушень при гіпоксії / В. Г. Личко, К. В. Слободянюк, М. П. Цюнь // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 231.

77. Лоскутов А. Л. Характеристика рівня «середніх молекул» у хворих з хронічним необструктивним бронхітом / А. Л. Лоскутов // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 53.

78. Лук'янчук В. Д. Вплив біофлавоноїду кверцетину на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного стану при захворюванні на рак сечового міхура / В. Д. Лук'янчук, В. В. Родович // Одеський медичний журнал. – 1999. – № 5. – С. 8-11.

79. Лук'янчук В. Д. Роль корвітину в процесах антиоксидантного захисту при закритій черепно-мозковій травмі / В. Д. Лук'янчук, О. В. Садовник // Ліки. – 2007. – № 5-6. – С. 69-75.

80. М'ясніков В. Г. Негоспітальна пневмонія у дорослих: класифікація, діагностика, варіанти клінічного перебігу. / В.Г.М'ясніков // Сучасні інфекції, 2010. – №2. – С. 33 – 41.

81. Маммаєв С. М. Влияние инфекционных факторов на активацию провоспалительных цитокинов при хронической сердечной недостаточности / С. М. Маммаєв, С. С. Заглиева, С. Г. Заглиев // Иммунология. – 2009. – № 10. – С. 37–39.

82. Мамчур В. Й. Захисна дія препаратів кверцетину за умов моделювання іммобілізаційного стресу / В. Й. Мамчур, В. Ю. Слесарчук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1-3. – С. 38-43.

83. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 152 с.
84. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф. З. Меерсон. – М.: Наука, 1981. – 280 с.
85. Мацкевич Г. Н. Исследование антиоксидантных ферментов в эритроцитах при заболеваниях легких / Г. Н. Мацкевич, Р. Н. Короткина, А. Ш. Девликанова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – № 2. – С. 23-25.
86. Маянский А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. 2-е изд., перераб. и доп. / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, Сиб. от, 1989. – 311 с.
87. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф. З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 270 с.
88. Мембранопротекторна та антиоксидантна властивість корвітину при експериментальному імунокомплексному процесі / Н. В. Пороховська, Г. П. Никитюк, П. Й. Дудаш, З. С. Пороховська // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 3. – С. 71-73.
89. Меньшиков В. В. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови / В. В. Меньшиков // Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. – М.: Медицина. – 1987. – С. 310-311.
90. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
91. Мисула І. Р. Морфологічні зміни серцевого м'язу щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / І. Р. Мисула, А. Б. Бойків // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 47–51.
92. Михайлюк І. О. Стан імунної системи легенів в нормі і при хронічних неспецифічних захворюваннях / І. О. Михайлик, О. Г. Курик, Ю. П. Артиш // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, № 4. – С. 152-154.

93. Мохорт М. Токсикологічна оцінка нового вітчизняного препарату корвітину, створеного на основі кверцетину / М. Мохорт, Л. Киричок, Н. Серединська // Вісник фармакології та фармації. – 2008. - № 1. – С. 12-16.
94. Неверов И. В. Свободнорадикальное окисление липидов и его роль в патологии бронхолегочной системы : обзор / И. В. Неверов, Е. В. Чурилова А. М. Попкова // МРЖ. – 1990. – Р. 1, № 7. – С. 6-9.
95. Нейко Е. М. Острые пневмонии. / Е. М. Нейко, Б. Ю. Шпак // – К.: Здоровье, 1990. – 152 с.
96. Новиков Ю. К. Внебольничные пневмонии / Ю. К. Новиков // Русский мед. журнал. – 1999. – Т. 7, № 17. – С. 825-829.
97. Огоновський Р. З. Стан гуморальної ланки неспецифічної резистентності організму тварин з модельованим рановим процесом та гострою міокардіодистрофією на тлі місцевого впливу 2 % гелю композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – № 2. – С. 98–105.
98. Огоновський Р. З. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем дермальних тканин експериментальних тварин в динаміці розвитку гострої адреналінової міокардіодистрофії / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 2. – С. 17–24.
99. Огороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Огороков. // Диагностика болезней органов дыхания. – М. : Мед. лит., 2001. – 464 с.
100. Огороков А. Н. Лечение болезней внутренних органов. 3 Т. / А. Н. Огороков // Витебск. - 1995. - 465 с.
101. Павлова Е. А. Состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза при ишемической болезни сердца / Е. А. Павлова // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 9–11.

102. Павлова Е. А. Состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза при хронической сердечной недостаточности в стадии глубоких нарушений гемодинамики, возникшей на фоне ишемической болезни сердца, после проведения антиоксидантной терапии / Е. А. Павлова // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 3. – С. 130–132.

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

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

105. Перепелиця М. П. Динаміка гістоструктурних змін печінки у щурів різного віку при адреналіновій міокардіодистрофії / М. П. Перепелиця, І. Р. Мисула, В. Д. Волошин // Вісник морфології. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 222–225.

106. Пигаревский В. Е. Полиморфный лейкоцитоз в реакциях воспаления и гиперчувствительности / В. Е. Пигаревский // Архив патологии. – 1983. – Т. 45, В. 11. – С. 14-22.

107. Поляниц І. В. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиокислювальної системи у легеневій тканині щурів при гострій пневмонії у ранні періоди розвитку захворювання / І. В. Поляниц // Фізіологічний журнал. – 2004. – Т. 50, № 3. – С.44-46.

108. Поляниц І. В. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантних систем у сироватці крові щурів при гострій пневмонії на четверту добу після інтраназального зараження культурою *Staphylococcus aureus* залежно від статі тварин / І. В. Поляниц // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 1 (81). – С. 37-38.

109. Поляниц І. В. НСТ-тест в оцінці функціонального стану лейкоцитів при гострій пневмонії / І. В. Поляниц, М. С. Регеда // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології: збірник наукових праць. – Львів, 2003. – № 1. – С. 22-25.

110. Пороховська Н. В. Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту при імунокомплексному ураженні серця / Н. В. Пороховська, М. М. Бідюк, Н. Ф. Казановська // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2002. – № 4. – С. 77-81.

111. Пороховська Н. В. Мембранно-протекторна та антиоксидантна властивість корвітину при експериментальному імунокомплексному процесі / Н. В. Пороховська, Г. П. Никитюк // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 3. – С. 71-73.

112. Посохова К. А. Деякі показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи при адреналіновій міокардіодистрофії та корекції глутаргіном / К. А. Посохова, Т. А. Лебедева // Здобутки клініч. та експеримент. медицини: XLVII підсумкова наук.-практ. конф., ТДМА ім. І.Я. Горбачевського, 3-4 червня 2004 р.: матеріали конференції. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 135-136.

113. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований / М. И. Прохорова. – Ленинград. : Изд. Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.

114. Путов Н. В. Руководство по пульмонологии / Н. В. Путов, Г. Б. Федосеев // – Ленинград : Медицина, 1984. – С. 300-334.

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

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

117. Регеда М. С. Ендогенна антиоксидантна ферментативна система у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та

вплив на неї екзогенного антиоксиданта альфа-токоферолу ацетату / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, О. А. Ковалишин // «Сучасні наукові дослідження - 2006» : Матеріали II міжнародної науково-практичної конференції (Дніпропетровськ, 20-28 лютого 2006 р.). Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2006. – Т. 13. – С. 43-44.

118. Регеда М. С. Особливості змін функціонального стану процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у крові морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт та його корекція / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, І. Г. Гайдучок // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2006. – № 2. – С. 56-62.

119. Регеда М. С. Перекисне окиснення ліпідів в легеневій тканині самців морських свинок при модельному процесі алергічного альвеоліту та корекція антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом (вітаміном Е ацетатом) / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський // Вибрані питання пульмонології : зб. наук. праць. – Львів, 2005. – вип. 2. – С. 33-36.

120. Регеда М. С. Пневмонія. Вид. 3-є, доп. та перероб. / М. С. Регеда. – Львів : Сполом, 2005. – 138 с.

121. Регеда М. С. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи у крові морських свинок за фізіологічних умов / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, І. Г. Гайдучок // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2004. – № 1. – С. 14-16.

122. Регеда М. С. Запальні захворювання легенів та бронхів. Монографія / М. С. Регеда. – Львів, 2009. – 208 с.

123. Регеда М. С. Патолофізіологічні особливості зрушень функціонального стану процесів прооксидантно-антиоксидантної системи у крові морських свинок при експериментальній пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином / М. С. Регеда, В. О. Бородач, Т. О. Пиндус // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 36-40.

124. Регеда М. С. Стан перекисного окиснення ліпідів та активність антиокислювальної системи у крові щурів при гострій пневмонії / М. С. Регеда, І. В. Поліянець // Фізіологічний журнал. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 111-113.

125. Садляк О. В. Вплив корвітину на показники системи оксиду азоту в лімфоцитах білих щурів за умов хронічної гіперімунокомплексемії / О. В. Садляк // Тези доп. підсумкової наук.-практ. конф. “Здобутки клінічної і експериментальної медицини”. – Тернопіль, 2007. – С. 149-150.

126. Садляк О. В. Корируючий вплив корвітину на NO-синтазний шлях оксиду азоту в лімфоцитах білих щурів за умов хронічної гіперімунокомплексемії / О. В. Садляк // Тези доповідей наук.-практ. конф. “IV чтение им. В. В. Подвысоцкого”. – Одеса, 2007. – С. 103-104.

127. Садляк О. В. Хронічний гіперімунокомплексний синдром: коригуючий вплив корвітину на метаболізм L-аргініну в лімфоцитарно-ендотеліальних взаємодіях *in vitro* / О. В. Садляк, В. В. Чоп'як, І. В. Вальчук // Імунологія та алергологія. – 2007. - №1. – С. 63-66.

128. Сатурська Г. С. Вплив блокатора опіатних рецепторів налоксону на інтенсивність процесу ліпопероксидації та стан антиоксидантної системи в пошкодженому адреналіном серці залежно від статі / Г. С. Сатурська // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 68-72.

129. Сатурська Г. С. Вплив активатора опіатних рецепторів даларгіну на інтенсивність процесу ліпопероксидації в пошкодженому адреналіном серці залежно від статі / Г. С. Сатурська, М. Р. Хара // Здобутки клініч. та експер. мед. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 60-63.

130. Свірський О. О. Ціна дихання для підтримки гомеостазу – здоров'я / О. О. Свірський, Б. В. Панов, С. Г. Котюжинська // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 54-55.

131. Серкова В. К. Факультетська терапія / В. К. Серкова, М. А. Станіславчук, Ю. І. Монастирський // Вінниця: НОВА КНИГА, 2005. – 624 с.

132. Слесарчук В. Ю. Антиоксидантна властивість препаратів кверцетину реалізує їх церебропротекторну дію / В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур // Досягнення біології та медицини. – 2007. - № 2(10). – С. 55-57.

133. Сметюх Л. Вивчення впливу кардіотоксичної дози адреналіну на процеси ліпопероксидації та антиоксидантний захист міокарда тварин різної статі за застосування даларгіну / Л. Сметюх, Г. Сатурська, А. Лепявко // XII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008 р.: матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 188.

134. Сутковой Д. А. Перекисно-окисні та окисно-фосфорилуючі енергогенеруючі процеси у головному мозку та крові ссавців за впливу радіаційного опромінення та гіпоксітренингу / Д. А. Сутковой, А. Б. Дмитренко, Т. А. Макарова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 252.

135. Мостовський Ю. М. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів. 5-е видю доп. і перер. / Ю. М. Мостовський. – Вінниця, 2003. – 400 с.

136. Федорів Я. Р. Патологія органів дихання / Я. Р. Федорів. – Львів: Наутілус, 2001. – 300 с.

137. Хара М. Р. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантна система у гонадектомованих самок щурів при модельовані некротичного пошкодження міокарда та корекції / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // Медична хімія. – 2010. – № 1. – С. 80–84.

138. Хара М. Р. Роль метаболічних порушень у патогенезі пошкодження міокарда катехоламінами / М. Р. Хара // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – С. 11–19.

139. Хара М. Р. Активність процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту міокарда тварин різної статі при введенні адреналіну на тлі даларгіну / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська, М. І. Козій // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2010. - № 2. – С. 154.

140. Хара М. Р. Вікові аспекти холінергічної регуляції діяльності серця тварин різної статі в умовах адреналінового пошкодження / М. Р. Хара, А. А. Лепявко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 48.

141. Хара М. Р. Вплив адреналіну на активність системи оксиду азоту в серця щурів різної статі / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська, К. Є. Юрій // Бюлетень X читань ім. В.В. Підвисоцького. – Одеса, 2011. – С. 83-84.

142. Хара М. Р. Вплив активатора опіатних рецепторів даларгіну на інтенсивність процесу ліпопероксидації в пошкодженому адреналіном серці залежно від статі / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська // Мед. Хімія. Роль месенджерних систем: наук.-практ. конф., Тернопіль, 12-13 листопада 2007 р.: матеріали конференції. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 87.

143. Хара М. Р. Вплив даларгіну на показники негативних хронотропних ефектів серця тварин різної статі при адреналіновому пошкодженні міокарда / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська // Бюлетень VII читань ім. В.В. Підвисоцького. – Одеса, 2008. – С. 48.

144. Хара М. Р. Статеві відмінності холінергічної регуляції серця щурів при моделюванні адреналінового пошкодження на тлі зміненої активності опіатних рецепторів / М. Р. Хара, А. С. Сатурська // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2010. – С. 162.

145. Хара М. Р. Холінергічна регуляція пошкодженого адреналіном серця тварин різної статі за умов застосування модуляторів опіатних рецепторів / М. Р. Хара, А. С. Сатурська // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 49-50.

146. Хара М. Р. Холінергічна регуляція серця тварин різного віку і статі в умовах адреналінового пошкодження / М. Р. Хара, А. А. Лепявко // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2010. – С.158.

147. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни / Т. Р. Харрисон. – М.: Медицина. – 1995. – Кн. 1 – 537 с.

148. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни / Т. Р. Харрисон. – М.: Медицина. – 1995. – К. 6. – 408 с.

149. Христич Т. М. Ефективність есенціале та кверцетину у лікуванні хворих на хронічні обструктивні захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т. М. Христич // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 5. – С.130-141.

150. Чернушенко Е. Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. К.: Здоров'я, 1981. – 208 с.

151. Чучалин А. Г. Пневмония: актуальная проблема современной медицины / А. Г. Чучалин // *Materia Medica* – 1995. – № 4. – С. 5-10.

152. Швайко Л. И. Амбулаторное лечение пациентов с острыми инфекциями нижних дыхательных путей / Л. И. Швайко // *Therapia*. Український вісник. – 2008. – № 1. – С. 28-33.

153. Швець В. Н. Возрастные особенности изменений в системе глутатиона в сердце крыс при иммобилизационном стрессе / В. Н. Швець, В. В. Давыдов // Український біологічний журнал. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 74-78.

154. Щепанський Ф. Й. Вплив антиоксиданта альфа-токоферол ацетату на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок при модельному процесі алергічного альвеоліту / Ф. Й. Щепанський, В. И. Кресюн, В. В. Годован // *Досягнення біології та медицини*. – 2005. – № 2. – С. 56-58.

155. Щепанський Ф. Й. Порухення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи у сироватці крові самців при модельному процесі алергічного альвеоліту та їх корекція антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом / Ф. Й. Щепанський, В. Й. Кресюн, В. К. Напханюк // *Одеський мед. журнал*. – 2005. – № 2. – С. 45-47.

156. Щербак В. В. Изменение в системе протеолиза и перекисного окисления липидов при использовании ингибиторов протеиназ и

антиоксидантов в лечении экспериментальной пневмонии / В. В. Щербак, А. В. Кубышкин // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 58-59.

157. Шляпников В. Н. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патогенными бактериями и их ассоциаций / В. Н. Шляпников, Т. Л. Солодова, С. А. Степанов и др. // Саратов: Методические рекомендации. Саратовский медицинский институт. – 1988. – С. 33.

158. Powell A. G. A case of septicaemic anthrax in an intravenous drug user / A. G. Powell, J. E. Crozier, H. Hodgson, D. J. Galloway // BMC Infect/ Dis. – 2011. – N 1. – P. 20-21.

159. American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the Idiopathic Interstitial pneumonias / J. Respin // Crit. Care Med. – 2002. Vol. 165. – P. 277-304.

160. Arnalich F. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and mortality in patients with severe sepsis. / F. Arnalich, D. Lopez-Maderueloi, R. Codoceo et al. // Clin. Exp. Immunol. – 2002. – Vol. 127 – P. 331-336.

161. Baril L. Pyogenic bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected inpatients: clinical radiological, microbiological and epidemiological study. / L. Baril, P. Astagneue, J. Ngyen et al // Clin Infect Dis. – 1998. – Vol. 26. – P. 964.

162. Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease / P. Barnes // New Engl J Med. – 2000. – Vol. 343, № 4. – P. 269-280.

163. Blosser-Middleton R. S. Antimicrobial susceptibility of 840 clinical isolates of Haemophilus influenzae collected in four European countries in 2000-2001. / R. S. Blosser-Middleton, D. F. Sahm, C. Thornsberry et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2003. – Vol. 9 – P. 431-436.

164. Bone R. C. Chlamydial pneumonia and asthma: a potential relationship / R. C. Bone // Jama. – 1991. – Vol. 26, № 2. – P. 265.

165. Bozza F. A. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis / F. A. Bozza, R. N. Gomes, A. M. Japiassu et al // *Shock*, 2004. – Vol. 22 – P. 309-313.

166. Calverley P. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial / P. Calverley, R. Pauwels, J. Vestbo // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, N 9356. – P. 449-456.

167. Celli B. R. Standards for diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of ATS/ERS position paper / B. R. Celli, W. MacNee // *Eur Respir J*. – 2004. – Vol. 23, № 6. – P. 932-946.

168. Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. / J. Chastre, J. Y. Fagon, J. L. Trouillet // *Clin Infect Dis*. – 1995. – Vol. 21. – P. 226.

169. Classical and Latent Class Analysis Evaluation of Sputum Polymerase Chain Reaction and Urine Antigen Testing for Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia in Adults / J. C. Butler, S. C. Bosshardt, M. Phetan, et al. // *Hi. Infect. Dis*. – 2003. – Vol. 187. – P. 1416-1423.

170. Colby Th.V. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease / Th.V.Colby // *Modern Pathology*. – 2000. – Vol. 13, N. 3, – P. 343-358.

171. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study / P. Y. Bochud, F. Moser, P. T. Erard et al. // *Medicine*. – 2001. – Vol. 80. – P. 75-87.

172. Complete genome sequence of a virulent isolate of *Streptococcus pneumoniae* / H. Tettelin, K. E. Nelson, I. T. Paulsen, et al. // *Science*. – 2001. – Vol. 293. – P. 498-506.

173. Dempsey O. J. Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis — past, present and future / O. J. Dempsey // *Respiratory medicine*. – 2006. – Vol. 100. – P. 1871-1885.

174. Deschamps C. Empyema following pulmonary resection. / C. Deschamps, M. S. Alien, V. A. Trastek, et al. – *Chest Surg Clin*. – 1994. – Vol .4. – P. 583.

175. H. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease / J. H. Ryu, J. L. Myers, S. A. Capizzi et al. // *Chest*. – 2005. – Vol. 127, N. 1. – P. 178-184.

176. Doern G. V. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1977 results from the SENTRY anti-microbial surveillance program. / G. V. Doern, M. A. Pfaller, K. Kuglier et al. // *Clin Infect Dis* 1998. – Vol. 27. – P. 764.

177. Donn R. Mutation screening of the macrophage migration inhibitory factor gene: positive association of a functional polymorphism of macrophage migration inhibitory factor with juvenile idiopathic arthritis / R. Donn, Z. Alourft, F. De Benedetti et al. // *Arthr. And Rheum*, 2002 – Vol. 46 – P. 2402-2409.

178. Effects of HMGB1 on ischemia-reperfusion injury in the rat heart / S. Oozawa, S. Mori, T. Kanke // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72, N. 7. – P. 1178–1184.

179. El-Sadr W. M. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. / W. M.El-Sadr, R. L. Murphy, T. M. Yurik et al. // *Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1889.

180. El-Zammar O. A. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review / O. A. El-Zammar, A. L. A.Katzenstein // *Histopathology.* – 2007. – Vol. 50. – P. 289-310.

181. Ewig S. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care / S. Ewig // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 1-232.

182. Ewig S. Community – acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis / S. Ewig // *Eur. Respir. Mon.* – 1997. – N. 3.– P. 13-35.

183. Feterowski C. Effects of functional Toll-like receptor-4 mutations on the immune response to human and experimental sepsis / C. Feterowski, K. Emmanuilidis, T. Miethke // *Immunology.* – 2003. – Vol. 109. – P. 426-431.

184. File T. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or ceftioxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia / T. File, J. Segretti, L. Dunbar, et al // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41 (9). – P.1965.

185. Fine M. J. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. / M. J. Fine, M. A. Smith, C. A. Carson, et al // *JAMA* 1996. – Vol. 275. – P. 134.

186. Fine M. J. Validation of a pneumonia prognostic index using the Medis-Groups Comparative Hospital Database. / M. J. Fine, D. E. Singer, B. H. Hanusa, et al // *Am J Med.* – 1993. – Vol. 94. – P. 153.

187. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii / R. Fried // *Biochemie.* – 1975. – Vol. 57, № 5. – P. 657-660.

188. Gallagher P. M. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community-acquired pneumonia. / P. M. Gallagher, G. Lowe, T. Fitzgerald et al // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 154-156.

189. Gallant J. E. The impact of prophylaxis on outcome and resource utilization in *Pneumocystis carinii* pneumonia. / J. E. Gallant, S. M. McAvinue, D. L. Stanton , et al. // *Chest* 1995. – Vol. 107. – P. 1018.

190. Gao L. Y. S. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human and animal models of acute lung injury (ALI) and sepsis: association of a promoter polymorphism and increased gene expression / L. Y. S. Gao, J. Maloney, A. Zambelli et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 162.

191. Garcia-Rodriguez J. A. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens / J. A. Garcia-Rodriguez, M. J. Fresnadillo Martinez // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2002. – Vol. 50. – P. 59-73.

192. Gaydos C. A. Diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with community-acquired pneumonia by polymerase chain reaction enzyme immunoassay. / C. A. Gaydos, J. J. Eiden, D. Oldach, et al. // *Clin Infect Dis* 1994. – Vol. 19. – P. 157.

193. Gibot S. Association between a genomic polymorphism within the CD 14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. / S. Gibot, A. Cariou, L. Drouet et al. // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 969-973.

194. Gilinskiy M. A. Norepinephrine of the rat myocardium during repeated ischemia / M. A. Gilinskiy, C. E. Lunte // *Russ. Fiziol. Zh. im I. M. Sechenova.* – 2007. – Vol. 93, № 8. – P. 860–869.

195. Gong M. N. Interleukin-10 polymorphism in position 1082 and acute respiratory distress syndrome / M. N. Gong, B. T. Thompson, P. L. Williams et al. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 674-681.

196. Gonzales R. What will it take to stop physicians from prescribing antibiotics in acute bronchitis / R. Gonzales, M. Sande // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 665.

197. Gross T. J. Idiopathic pulmonary fibrosis / T. J. Gross, G. W. Hunninghake // *Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 7. – P. 517-525.

198. Grudinina S. A. Surveillance of antibacterial resistance in major pathogens of community-acquired respiratory tract infections in Moscow, Russia, 2004 / S. A. Grudmina, O. Y. Filimonova, S. V. Sidorenko // In: 15th ESCMID, Copenhagen, Denmark, April, 2-5, 2005. – Copenhagen, 2005. – P. 1776.

199. Gudiol F. Clindamycin vs. penicillin for anaerobic lung infections: high rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melaninogenicus* / F. Gudiol, F. Manresa, R. Pallares, et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 150. – P. 2525.

200. Halsey P. B. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? / P. B. Halsey, M. N. Albaum, Y. H. Li, et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156. – P. 2206.

201. Hasamnis A. Evaluation of wound healing effect of topical phenytoin on excisional wound in albino rats / A. Hasamnis, B. Mohanty, S. Patil // *J. Young Pharm.* – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 59–62.

202. Hawn T. R. A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to

Legionnaires, disease. / T. R. Hawn, A. Verbon, K. D. Letinga et al. // *Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198. – P. 1563-1572.

203. Hayashi F. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5 / F. Hayashi, K. D. Smith, A. Ozinsky et al. // *Nature*. – 2000. – Vol. 410 – P. 1099-1103.

204. Heart rate reduction with ivabradine improves energy metabolism and mechanical function of isolated ischaemic rabbit heart / C. Ceconi, A. Cargnoni, G. Francolin // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 72–82.

205. Hedrick J. A. Community-acquired upper respiratory tract infections and the role of third-generation oral cephalosporins / J. A. Hedrick // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2010. – Vol. 8(1). – P. 15-21.

206. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias / K. R. Flaherty, W. D. Travis, Th. V. Colby, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1722-1727.

207. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // *FEBS Lett.* – 1970. – Vol. 11, № 1. – P. 45-48.

208. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia / J. P. Metlay, J. Hofmann, M. S. Cetron, et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 30. – P. 520-528.

209. Interstitial and vascular type V collagen morphologic disorganization in usual interstitial pneumonia / E. R. Parra, W. R. Teodoro, A. P. P. Velosa, et al. // *J. Histochemistry & Cytochemistry*. – 2006. – Vol. 54, № 12. – P. 1315-1325.

210. Irwin R. S. Unexplained cough in the adult / R. S. Irwin // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2010. – Vol. 43, № 1. – P. 167-180.

211. Invasive Pneumococcal Disease in the Immuno-compromised Host / E. N. Janoff, J. B. Rubins // *Streptococcus pneumoniae: molecular biology mechanisms of disease*, Tomasz A., editor. — Larchmont: Mary Ann Liebert. Inc. – 2000. – Vol. 52, № 11. – P. 321-341.

212. Kardos P. Guidelines of the German respiratory society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough / P. Kardos, H. Berck, K. H. Fuchs // *Pneumologie*. – 2010. – Vol. 64, № 6. – P. 336-373.

213. Kherad O. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation. / O. Kherad, O. Rutsemann // *Praxis*, 2010. – № 99(4). – P. 235-240.

214. Lu L. Oxidative stress in the infarcted heart : role of de novo angiotensin II production / L. Lu, M. T. Quinn, Y. Sun // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2004. – V. 325, № 3. – P. 943–951.

215. Ma P. Genomic polymorphism with in interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. / P. Ma, D. Chen, J. Pan et al. // *Crit. Care Med*. – 2002. – Vol. 30. – P. 1046-1050.

216. Mandell L. Efficacy of trovafloxacin in patients with community acquired pneumonia due to penicillin susceptible and resistant *S. pneumoniae*. / L. Mandell, D. W. Hopkins, S. Hopkins // In: Program and abstracts of the 37-th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997. – Washington, 1997. – P. 71.

217. Martinez F. J, Idiopathic interstitial pneumonias. Usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia / F. J. Martinez // *Proc. Am. Thorac. Soc*. – 2006. – Vol. 3. - P. 81-95.

218. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children / K. McIntosh // *N. Engl. J. Med*. – 2002. – Vol. 346. – P. 429-437.

219. Metlay J. P. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia / J. P. Metlay, M. J. Fine // *Ann. Intern. Med*. – 2003. – Vol. 138. – P. 109-118.

220. Mundy L. M. Community-acquired pneumonia: impact of immune status / L. M. Mundy, P. G. Auwaerter, D. Oldach, et al. // *Am J Respir Crit. Care Med*. 1995. – Vol. 152. – P. 1309.

221. Musser J. M. Pneumococcal Research Transformed / J. M. Musser, S. L. Kaplan // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1206-1207.
222. Muzakova V. Antioxidant vitamin levels do not exhibit negative correlation with the extent of acute myocardial infarction / V. Muzakova, P. Vojtisek, M. Meloun // *Physiological Research.* – 2005. – № . 2. – P. 162–166.
223. National Committee for Clinical Laboratory Standards / Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically – M100-SI2. MIC testing supplemental tables. Villanova // *NCCLS.* – 2002. – P. 110-112.
224. New Technique (the NOW test) for Rapid Detection of *Streptococcus pneumoniae* in the Nasopharynx / H. Faden, M. Heimerl, G. Goodman et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 4748-4749.
225. Niederman M. S. The cost of treating community-acquired pneumonia. / M. S. Niederman, J. McCombs, A. Under, et al. // *Clin Ther.* – 1998. – Vol. 20. – P. 820.
226. Niederman M. S. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. / M. S. Niederman, A. Torres, W. Summer // *Am J Respir Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 150. – P. 565.
227. Nuorti J. P. An outbreak of multidrug-resistant pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents / J. P. Nuorti, J. C. Butler, J. M. Crutcher, et al. // *N. Engl. J. Med.* 1998. – Vol. 338. – P. 1861.
228. O'Brien K. L. Report from WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae* / K. L. O'Brien, H. Nohynek // *Pediatr. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 22. – P. 133-140.
229. Opravil M. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia / M. Opravil, B. Marincek, W. A. Fuchs et al. // *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* – 1994. – Vol. 7. – P. 39.
230. Ortqvist A. Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, double-blind, randomized study comparing sparfloxacin

with roxithromycin. / A. Ortqvist, M. Valtonen, O. Cars et al. // The Scandinavian Sparfloxacin Study Group. *Chest*. – 1996. – Vol. 10. – P. 1499.

231. Overholser B. R. Catecholaminergic effects on ventricular repolarization during inhibition of the rapid component of the delayed rectifier potassium current in a perfused heart model / B. R. Overholser, X. Zheng, J. E. Tisdale // *Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 28, № 11. – P. 1315–1324.

232. Ozdoğan K. Protective effect of carnosine on adriamycin-induced oxidative heart damage in rats / K. Ozdoğan, E. Taşkın, N. Dursun // *Anadolu. Kardiyol. Derg.* – 2011. – Vol. 11, N. 1. – P. 3–10.

233. Pankuch G. A. In vitro selection of resistance to four p-lactams and azithromycin in *Streptococcus pneumoniae*. / G. A. Pankuch, S. A. Jueneman, T. A. Davies, et al. // *In Antimicrob Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42. – P. 2914.

234. Papazian L. Effect of pneumonia on mortality and morbidity / L. Papazian, F. Bregeon, X. Thirion, et al. // *Am J Respir Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 91.

235. PCR detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in serum samples for pneumococcal pneumonia diagnosis / J. Dominguez, N. Gali, L. Matas, et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2001. – Vol. 7. – P. 158-166.

236. Pheochromocytoma-induced cardiomyopathy is modulated by the synergistic effects of cell-secreted factors / H. R. Mobine, A. B. Baker, L. Wang // *Circ. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 121–128.

237. Postconditioning improves postischemic cardiac dysfunction independently of norepinephrine overflow after reperfusion in rat hearts : comparison with preconditioning / M. Tawa, T. Fukumoto, N. Yamashita // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 55, № 1. – P. 6–13.

238. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults / J. G. Bartlett, S. F. Dowell, L. A. Mandell, et al. // *Clin. Infect Dis.* – 2000. – Vol. 31. – P. 347-382.

239. Punithavathi V. R. The cardioprotective effects of a combination of quercetin and α -tocopherol on isoproterenol-induced myocardial infarcted rats / V. R. Punithavathi, P. S. Mainzen // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 28–40.

240. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia / N. Enomoto, T. Suda, M. Kato // *Chest.* – 2006 – Vol. 130, № 1. – P. 22-29.

241. Quigley M. Interstitial lung disease — the new synergy between radiology and pathology / M. Quigley, D. M. Hansell, A. G. Nicholson // *Histopathology.* – 2006. – Vol. 49. – P. 334-342.

242. Remick D. G. Six at six: interleukin 6 measured 6h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. / D. G. Remick, G. R. Bolgos, J. Siddiqui // *Shock.* – 2002. – Vol. 17. – P. 463-467.

243. Role of 5-HT 2B receptors in cardiomyocyte apoptosis in noradrenaline-induced cardiomyopathy in rats / C. F. Bai, J. C. Liu, R. Zhao // *Clin. Exp. Pharmacol Physiol.* – 2010. – Vol. 37, № 7. – P. 145–151.

244. Role of endogenous endothelin-1 in post-ischemic cardiac dysfunction and norepinephrine overflow in rat hearts / M. Tawa, T. Fukumoto, M. Ohkita, Y. Matsumura // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 591, № 1–3. – P. 182–188.

245. Sahm D. F. Antimicrobial susceptibility in *Streptococcus pneumoniae* recovered from sinus specimens: results from 2000-2003 TRUST surveil lance studies. / D. F. Sahm, M. K. Weaver, R. K. Flamm // In: 43-rd ICAAC, Chicago, IL, USA. Sept. 14-17, 2003. Chicago, 2003. – P. 924.

246. Schaaf B. M. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism / B.M. Schaaf, F. Boehmke, H. Esnaashart // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003 – Vol. 168. – P. 476-480.

247. Shu Q. IL-10 polymorphism is associated with increased incidence of severe sepsis. / Q. Shu, X. Fang, Q. Chen et al. // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 2003. – Vol. 116. – P. 1756-1759.

248. Snijders D. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia – a randomized double blinded clinical trial / D. Snijders, J. Daniels // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – № 4. – P. 20-36.

249. Strausbaugh L. J. The burden of infection in longterm care / L. J. Strausbaugh, C. L. Joseph // *Infect Control Hosp. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 21. – P. 674-675.

250. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists / J. Abraham, J. O. Mudd, N. K. Kapur // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 15. – P. 1320-1325.

251. Lee C. Y. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: experience of 196 patients / Y. C. Lee, C. T. Wu, H. H. Hsu et al. // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. – Vol. 129, № 5 – P. 984-990.

252. Sutherland A. M. Polymorphisms in CD 14, mannosebinding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults / A. M. Sutherland, K. R. Walley, J. A. Russell // *Crit. Care Med*, 2005. – Vol. 33. – P. 638-644.

253. Sutherland A. M. The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adult. / A. M. Sutherland, K. R. Watley, S. Manocha et al // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 75-82.

254. The metabolic and renal effects of adrenaline and milrinone in patients with myocardial dysfunction after coronary artery bypass grafting / M. Heringlake, M. Wernerus, J. Grünefeld // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 51–53.

255. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis / A. G. Nicholson, T. V. Colby, R. M. Dubois, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 2213-2217.

256. Tiitto L. The relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis / usual interstitial pneumonia / L. Tiitto, R. Bloigu, U. Heiskanen et al. // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61, № 7. – P. 1091-1095.

257. Titto I. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia / I. Tiitto, U. Heiskanen, R. Bloigu, et al. // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 2375-2380.

258. Turnbull I. R. Antibiotics improve survival in sepsis independent of injury severity but do not change mortality in mice with markedly elevated interleukin 6 levels. / I. R. Turnbull, P. Javadi, T. G. Buchman et al. // *Shock*, 2004 – Vol. 21 – P. 121-125.

259. Tansey D. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis / D. Tansey, A. U. Wells, T. V. Colby, et al. // *Histopathology*. – 2004. – Vol. 44. – P. 585-596.

260. Verhelsr R. Comparison of five techniques for identification of optochin-resistam pneumococcus-like isolates. / R. Verhelsr, T. Kaijalainen, T. De Baere et al. // *J. Clin. Microbiol.* 2003. – Vol. 41. – P. 3521-3525.

261. Vianna R. C. Antibiotic treatment in a murine model of sepsis: impact on cytokines and endotoxin release / R. C. Vianna, R. N. Gomes, F. A. Bozza et al. // *Shock*. – 2004. – Vol. 21. – P. 115-120.

262. Visscher D. W. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias / D. W. Visscher, J. L. Myers // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – Vol. 3. – P. 322-329.

263. Waterer G. W. Science review: genetic variability in the systemic inflammatory response / G. W. Waterer, R. G. Wunderink // *Crit. Care*. – 2003. – Vol. 7(4). – P. 308-314.

264. Wattanathum A. Interleukin-10 haplotype associated with increased mortality in critically ill patients with sepsis from pneumonia but not in patients with extrapulmonary sepsis. / A. Wattanathum, S. Manocha, H. Groshaus // *Chest*. – 2005. – Vol. 128 – P. 1690-1698.

265. Welti M. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory tract secretions / M. Welti, K. Jatton, M. Altwegg et al // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 45. – P. 85-95.

266. Yousefi B. The histopathological effects of retinoic acid on the tissues / B. Yousefi, F. Azizzadeh // Pak. J. Biol. Sci. – 2010. – Vol. 13, № 19. – P. 927–936.

267. Zicha J. Antihypertensive mechanisms of chronic captopril or N-acetylcysteine treatment in L-NAME hypertensive rats / J. Zicha, Z. Dobesová, J. Kunes // Hypertens Res. – 2006. – V. 29, № 12. – P. 1021–1027.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член.кор. Національний медичний університет імені Данила Галицького М.Р. Гжегоцький

« 18 »

2011 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

пропозиція до впровадження: Патофізіологічні особливості перебігу пневмонії з адреналіновим пошкодженням міокарду та корекція їх порушень.

станова-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.

облювачі: Володимир Олексійович Бородач, Михайло Степанович Регеда.

джерело інформації: Бородач В.О. Зрушення функціонального стану про- і оксидантної систем у міокарді, що виникли при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарду та їх корекція корвітином / В.О. Бородач, М.Р. Регеда // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Том 8 № 3. – С. 24-27.

базова установа, яка проводить впровадження: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.

термін впровадження: березень 2011 р.

форма впровадження: В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патофізіологія зовнішнього дихання і кровообігу»

уваження та пропозиції: немає.

повідальний за впровадження: доктор медичних наук, професор кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

М.С. Регеда

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
професор І.Р. Мисула

« 11 » 03 2011р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція до впровадження:** Патолофізіологічні особливості перебігу пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарду та корекція їх порушень.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювані: Володимир Олексійович Бородач, Михайло Степанович Регада.
3. **Джерело інформації:** Бородач В.О. Зрушення функціонального стану про- і антиоксидантної систем у міокарді, що виникли при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарду та їх корекція корвітином / В.О. Бородач, М.С. Регада // Медична гідрологія та реабілітація. - 2010. - Том 8 № 3. - С. 24-27.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** березень 2011 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри при розгляді тем «Патофізіологія зовнішнього дихання. Гіпоксія», «Патофізіологія серцево-судинної системи»
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського,
доктор медичних наук, професор

Li. Dupa

М.Р. Хара

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчальної роботи
Львівського медичного інституту

к. мед. н. доц. О. М. Гуменюк

МЕДИЧНИЙ
ІНСТИТУТ

«28»

2011 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція до впровадження: Патофізіологічні особливості перебігу пневмонії при адреналіновому пошкодженні міокарду та корекція їх порушень.

Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Галицького, кафедра патологічної фізіології.

Розроблювачі: Володимир Олексійович Бородач, Михайло Степанович Регада.

Джерело інформації: Бородач В.О. Зрушення функціонального стану піногенної та антиоксидантної систем у міокарді, що виникли при пневмонії на фоні адреналінового пошкодження міокарду та їх корекція корвітином / В.О. Бородач, С. Регада // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Том 8 № 3. – С. 24-27.

Базова установа, яка проводить впровадження: Львівський медичний інститут, кафедра анатомії, фізіології та патології.

Термін впровадження: березень 2011 р.

Форма впровадження: В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патофізіологія зовнішнього дихання та кровообігу»

Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження: Завідувач
кафедрою анатомії, фізіології та патології, кандидат
медичних наук, доцент



С.Р. Косий

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член.кор. проректор М.Р. Гжегоцький

« 15 » _____ 2011 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція до впровадження: Патофізіологічні особливості перебігу пневмонії та адреналінового пошкодження міокарду та корекція їх порушень.

Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.

Роблювачі: Володимир Олексійович Бородач, Михайло Степанович Регеда.

Джерело інформації: Бородач В.О. Зрушення функціонального стану про- і оксидантної систем у міокарді, що виникли при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарду та їх корекція корвітином / В.О. Бородач, М.Р. Регеда // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Том 8 № 3. – С. 24-27.

Базова установа, яка проводить впровадження: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра фармакології.

Термін впровадження: березень 2011 р.

Форма впровадження: В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Антиоксиданти»

Уваження та пропозиції: немає.

Завідальний за впровадження: доктор
медицинських наук, професор кафедри фармакології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького

О.Р. Піяжко

148

“ЗАТВЕРДЖУЮ”Перший проректор
Івано-Франківського
національного медичного
університету, професор,

Л.В.Глушко

2011 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

Пропозиція до впровадження: Патофізіологічні особливості перебігу пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарду та корекція їх порушень.

Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.

Зроблювачі: Володимир Олексійович Бородач, Михайло Степанович Регада.

Джерело інформації: Бородач В.О. Зрушення функціонального стану про- і антиоксидантної системи у міокарді, що виникли при пневмонії на тлі адреналінового пошкодження міокарду та їх корекція корвітином / В.О.Бородач, М.С.Регада // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Том 8 №3. – С.24-27.

Базова установа, яка проводить впровадження: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.

Термін впровадження: березень 2011 р.

Форма впровадження: В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми “Патофізіологія зовнішнього дихання і кровообігу”.

Зауваження: немає.

повідальний за впровадження: доктор
медицинських наук, професор кафедри патологічної
фізіології Івано-Франківського національного
медичного університету

Л.М.Зеленко