

РОЛЬ ДОДАТКОВИХ ФАКТОРІВ АГРЕСІЇ У ПАТОГЕНЕЗІ ЗАТЯЖНИХ ПНЕВМОНІЙ

Кафедра факультетської терапії, Тернопільська медична академія

Роль додаткових факторів агресії у патогенезі затяжних пневмоній – Проаналізовано дані літератури щодо ролі додаткових факторів агресії (куріння, зловживання алкоголем, дефіцит маси тіла) у патогенезі затяжних пневмоній, що проявляється більш вираженою дисфункцією клітинної та гуморальної ланок імунітету, надактивністю процесів ліпопероксидації на фоні пригнічення антиоксидантних систем захисту вираженої гіперкоагуляції та пригнічення фібринолізу. Поєднане застосування макролідного антибіотика роваміцину та поліензіму в комплексному лікуванні вогнищевих пневмоній у хворих з додатковими факторами агресії сприяє більш швидкому регресу клініко-лабораторної симптоматики за рахунок нормалізації імунітограми, відновлення рівноваги в оксидантно-антиоксидантних системах захисту, зменшення гіперкоагуляційного потенціалу крові і тим самим попереджує перехід пневмонії в затяжну форму.

Роль дополнительных факторов агрессии в патогенезе затяжной пневмонии – Проанализированно данные литературы о роли дополнительных факторов агрессии (курение, злоупотребление алкоголем, дефицит массы тела) в патогенезе затяжных пневмоний, которая проявляется более выраженной дисфункцией клеточного и гуморального звеньев иммунитета, сверхактивностью процессов липопероксидации на фоне угнетения антиоксидантных систем защиты, выраженной гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза. Одновременное применение макролидного антибиотика ровамицина и полиэнзима вобензима в комплексном лечении очаговых пневмоний у больных с дополнительными факторами агрессии способствует более быстрому регрессу клинико-лабораторной симптоматики за счет нормализации иммунограммы, восстановления равновесия в оксидантно-антиоксидантных системах защиты, уменьшение гиперкоагуляционного потенциала крови и тем самым предупреждает переход пневмонии в затяжную форму.

Importence of the complementary factors in the continued pneumonia pathogenesis aggression – We covered all scientific data and information concerning the problem of pathogenetic aggression, including smoking, alcohol addiction and low body weights. The aggression is actually followed by dysfunction of cellular and humoral immunity sections, as well as superactivity of lipopexidation processes in the condition of difficient anti-oxidant systems protection. So, we relealed the existence of hypercoagulation influencing the fibrillolytic suppression. The combined therapy by rovamicin and vobensum contributes to the rapid (remission regress) of clinical and laboratory symptoms by mesns of immunity normoligation, restoration of balanse in oxidant and anti-oxidant protection systems, and decrease of hypercoagulant blood protential and in fact this prevents more severe of disease.

Ключові слова: вогнищева пневмонія, тютюнопаління, вживання алкоголю, імунна реактивність, перекисне окислення ліпідів, антиоксидант та система захисту, гіперкоагуляція, роваміцин, вобензим.

Ключевые слова: очаговая пневмония, курение, употребление алкоголя, иммунная реактивность, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты, гиперкоагуляция, ровамицин, вобензим.

Key words: nidus pneumonia, smoking, alcohol addiction, immune reactiviti, lipid peroxidation, antioxydative, protective system, hypercoagulation, rovamicin, vobenzum.

На сучасному етапі розвитку суспільства і медицини гострі пневмонії продовжують залишатися однією з важливих медико-соціальних проблем. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що в промислово розвинутих країнах кожна четверта людина страждає захворюванням легень, середня тривалість перебування пульмонологічного хворого в стаціонарі складає 16-20 днів, смертність – 0,6%, інвалідність – 35,5%, у тому числі – 28,2% серед працездатного населення [1]. Від гострої пневмонії в світі щорічно помирає близько двох мільйонів людей [2]. Ось чому економісти США, прогнозуючи

об'єм витрат на охорону здоров'я в 2000 р., встановили, що за величиною (58 млрд. доларів) затрати, зумовлені хворобами органів дихання, випередять затрати, пов'язані з захворюваннями серцево-судинної системи і злоякісними пухлинами.

Більшість дослідників і клініцистів відзначає, що клініка гострих пневмоній за останні роки помітно змінилася, в першу чергу це проявляється її затяжним перебіганням в 30-40% випадків (місяць і більше), а застосування сучасних програм лікування не дає бажаних результатів [3]. Навіть впровадження найновіших антибактеріальних засобів не зняло гостроти проблеми [4]. Таку ситуацію можна пояснити неадекватністю застосовуваних програм лікування, які не передбачають впливу на деякі патогенетичні механізми розвитку хвороби, а також часту наявність додаткових факторів агресії як куріння, надмірне вживання алкоголю, дефіцит маси тіла тощо.

Розвиток затяжного запального процесу в легенях, в першу чергу, пов'язували з неадекватною реакцією імунної системи на чужорідний агент – мікроорганізм [5]. В останній час з'явилися свідчення про тісний зв'язок імунних змін з патохімічними механізмами, які визначають стабільність і функціональну здатність клітинних мембран, зокрема з активністю процесів перекисного окислення ліпідів і систем антиоксидантного захисту та порушеннями процесів мікроциркуляції в легенях з розвитком синдрому гіперкоагуляції і зниження фібринолітичної активності [6]. І цей структурно-функціональний взаємозв'язок закономірний, оскільки стан клітинної мембрани визначає її функціональні можливості, в тому числі і імунокомпетентних клітин, а система імунітету в свою чергу визначає ефективність протимікробного захисту. Тому зрозуміло, що у формуванні вторинного імунодефіциту провідна роль буде належати мембранним порушенням, зокрема, обумовленим надмірною прооксидацією [7]. У даний час є окремі повідомлення і про взаємозв'язок імунної та гемокоагуляційної систем, що частково відбувається через систему комплементу, моноцитів, фібринолізмодулюючу функцію лімфоцитів, синтез специфічних антитіл проти факторів згортання крові. Однак, в даний час недостатньо вивчено особливості змін імунної реактивності, динаміку процесів фібриноутворення та фібринолізу і перекисного окислення ліпідів у хворих на пневмонію з наявністю таких додаткових факторів, як тютюнопаління, зловживання алкоголем, дефіцит маси тіла.

На сьогоднішній день доведено, що тютюновий дим є одним з найбільш активних оксидантів легень. В одній затяжці диму є 21015× вільних радикалів [8]. Тютюновий дим сприяє також регресу еластину легень [9].

Не менш пагубний вплив на організм має хронічна дія алкоголю (етанолу). Це зумовлено тим, що алкоголь може викликати не тільки патологічні зміни в нервовій системі, порушуючи її регуляторний і координуючий вплив на інші функціональні системи організму, але й, змінюючи рівень метаболічних процесів, може безпосередньо порушувати структуру і функцію всіх інших органів, послаблювати або посилювати дію медикаментозних засобів, створювати несприятливий преморбідний фон і суттєво погіршувати перебіг цілого ряду патологічних процесів [10].

Результатом дії цих факторів є пошкодження слизової оболонки бронхів, ущільнення стінок альвеол, розвиток фіброзу в легеневій паренхімі, пошкодження ендотелію мілких легеневих судин з порушенням в них мікроциркуляції. Крім того, на фоні надактивності процесів ПОЛ, пригнічується імунна реактивність, знижується активність альвеолярних макрофагів, погіршується дренажна функція бронхів, тобто, розвиваються морфологічні і функціональні зміни, які в багатьох випадках ведуть до розвитку хронічного бронхіту, емфіземи легень та інших неспецифічних захворювань легень [11].

[12] та інші автори відносять легені до імунокомпетентних органів. Це обумовлено тим, що крім бар'єрної функції, яка здійснюється слизовими оболонками бронхіального дерева і альвеолярними макрофагами, лімфоїдні утворення легеневої тканини виконують різноманітні клітинні та гуморальні імунні реакції. Їх характер залежить від стану імунної системи організму в цілому і може змінюватися при враженні легеневої тканини та легень

як органа при різних видах патології. Було встановлено, що у хворих на гостру пневмонію можуть спостерігатися різні варіанти порушень клітинного і гуморального імунітету: з переважним ураженням Т- або В-системи лімфоцитів, комбінованими змінами обох систем або порушення балансу цих компонентів імунної системи [13].

При зворотньому перебігу пневмонії зміни клітинного імунітету також характеризуються вираженим дефіцитом Т-лімфоцитів [14]. Основним імунологічним феноменом, характерним для затяжної пневмонії є підвищення супресорної активності Т-лімфоцитів [15]. Інші автори повідомляють про пригнічення функції Т-супресорів і Т-хелперів [16].

Ще більш тяжка імуносупресія спостерігається у хворих на гостру пневмонію з факторами ризику [17], яка супроводжується зниженням як загальної кількості Т-лімфоцитів, так і субпопуляцій Т-хелперів, Т-супресорів із сповільненням реакції бласттрансформації цих клітин [18]. Підкреслюється, що етанол особливо токсичний для тимусзалежної системи, яка реалізує імунну відповідь клітинного типу [19]. Навіть в помірних концентраціях в сироватці крові людей етанол подавляє проліферацію, Т-лімфоцитів у відповідь на стимуляцію мітогенами [20]. Встановлено також, що етанол не впливав на продукцію інтерлейкіну-2 і експресію рецепторів до нього, на відміну від циклоспорину і кортикостероїдів [21].

Вплив нікотину на організм в цілому і респіраторну систему зокрема широко представлений в роботах [22]. Було встановлено, що куріння, особливо тривале, викликає порушення імунорегуляторних субпопуляційних Т-клітин, яке проявлялось збільшенням кількості Т-супресорів в бронхоальвеолярному лаважі курців і зниженням Т-хелперів. Разом з тим, в периферичній крові подібних змін не було виявлено, не дивлячись на значне збільшення кількості лейкоцитів і лімфоцитів [23]. Вважають, що якраз місцеве порушення імунорегуляції у курців є причиною більш частих захворювань легень.

В патогенезі захворювань легень важлива роль відводиться мембранодестабілізуючим процесам. Цей феномен є універсальним, не залежить від етіологічного фактора і в його основі лежить структурно-функціональна дезорганізація клітинних мембран [24] за рахунок посилення перекисного окислення ліпідів [25]. Інтенсивність процесів ПОЛ визначається діяльністю систем, що генерують вільні радикали, з одного боку, та ферментативного і неферментативного захисту, з другого [26]. Адекватність захисту забезпечується узгодженістю роботи всіх ланок цього процесу [27].

Хоча активація процесів ПОЛ розглядається як фактор, що може викликати патологічні зміни в клітинних мембранах [28], треба не забувати, що активовані кисневі метаболіти, які утворюються фагоцитуючими клітинами необхідні для мікробіцидної дії фагоцитів [29], а ПОЛ – це фізіологічний процес, необхідний для функціонування будь-якої клітини і організму в цілому. Від руйнівної дії вільних радикалів організм захищається з допомогою постійно функціонуючих систем природних антиоксидантів (токоферол, глутатіон, аскорбінова кислота та ін.), а також спеціалізованих ферментів – глутатіонпероксидази, каталази, супероксиддисмутази, церулоплазміну [30].

Функціональний стан антиоксидантного захисту має велике значення для забезпечення нормального функціонування органів дихання, оскільки бронхи і легені постійно контактують з киснем та іншими ініціаторами вільнорадикального окислення – озоном, двоокисом азоту, сапрофітними бактеріями, які утворюють перекис водню, й іншими агресивними факторами (тютюновий дим, хімічні і радіоактивні речовини) зовнішнього середовища [31]. Не дивно, що антиоксидантна система легень завдяки певній організації утворює на шляху пошкоджуючих агентів декілька захисних бар'єрів [32]. Першим із них є трахеобронхіальний слиз, антиокислювальні властивості якого привернули увагу дослідників лише останнім часом [33]. При нормальному слизоутворенні і доброму мукоціліарному кліренсі відбувається своєчасне оновлення слизу і продукти ПОЛ не нагромаджуються. Наступним важливим бар'єром на шляху вільних радикалів є сурфактант. Головну роль антиоксидантного захисту на цьому рівні відіграють антиоксидантні ферменти – СОД, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза і

відновлений глутатіон [34]. Патогенетичну роль порушення антиоксидантної властивості сурфактанту доведено для емфіземи легень і хронічного обструктивного бронхіту [35] і, нарешті, в самій легеневій тканині широко представлені всі основні компоненти АОСЗ. Знайдені всі антиоксидантні ферменти, церулоплазмін, а вміст вітаміну Е найбільш високий саме в легенях [36]. Крім того, найбільша активність антиоксидантних ферментів встановлена в пневмоцитах і альвеолярних макрофагах [37]. Антиоксиданти легеневої тканини беруть безпосередню участь в різних адаптаційних реакціях організму, в тому числі і в модуляції імунологічних реакцій в легенях в бік зменшення їх можливості пошкоджуючої дії [38].

На даний час накопичилось багато даних, які свідчать про важливу, а інколи визначальну роль вільнорадикальних реакцій в розвитку легеневої патології [39].

Розвиток запального процесу в легенях пов'язаний із значним зниженням фосфоліпідів в сироватці і плазмі крові хворих [40]. Зміни ліпідного спектра корелювали з тяжкістю захворювання [41]. Затяжний перебіг гострої пневмонії супроводжується значним зниженням фосфатидилхоліну і підвищенням сфінгомієліну в сурфатанті легень [42]. У хворих на гостру пневмонію встановлено також достовірне зниження сульфідних груп в плазмі крові, загального і відновленого глутатіону [43]. Підвищений вміст продуктів ПОЛ, окисленого глутатіону і знижену активність глутатіонредуктази у хворих на гостру пневмонію розцінюють як одну з причин порушення мікроциркуляції та транскарпілярного обміну [44]. Припускається і безпосередня участь активації ПОЛ в процесі звільнення біологічно активних речовин із тучних клітин в результаті чого посилюється бронхоконстрикція, виникає гіпоксія і відбувається активне залучення клітин запалення – альвеолярних макрофагів і гранулоцитів [45]. Під впливом розвинутої місцевої гіпоксії макрофаги виділяють фактор активації тромбоцитів з багатогранною протизапальною дією. При цьому посилюється агрегація тромбоцитів, розвивається порушення мікроциркуляції, відбувається подальше залучення нейтрофілів і їх дегрануляція, розвивається бронхоспазм [46]. Більшість авторів вважає, що будь-яке лейкоцитозалежне пошкодження тканин опосередковується метаболітами кисню і супроводжується підвищенням судинної проникності [47], цитолізom [48], участю активного кисню в пошкодженні тканин імунними комплексами [49].

Разом з тим, в спеціальній літературі зустрічаються лише поодинокі повідомлення про особливості змін ПОЛ у хворих на гостру пневмонію з факторами ризику – зловживанням алкоголем і курінням [50]. Так, [51] відзначають, що пригнічення активності НАДН-дегідрогенази підвищеною концентрацією етанолу і ацетилальдегіду супроводжується суттєвим порушенням окисно-відновних процесів із зменшенням утворення енергії. Поряд з цим, в клітинах, мітохондріях нагромаджується цілий ряд недоокислених метаболітів, що й стає причиною активації процесів ПОЛ. Про це ж свідчить підвищення концентрації малонового діальдегіду у осіб, які страждають алкоголізмом. Виявлені зміни ПОЛ можуть бути однією з причин різкого збільшення захворюваності (в 17 разів) легеневою патологією у людей, які зловживають алкоголем, порівняно з захворюваністю в популяції [52].

Виражений негативний вплив куріння на органи дихання не викликає сумнівів. Разом з тим, до теперішнього часу не розкриті тонкі механізми пошкодження бронхів і легеневої тканини у курців, що призводять до хвороби. Вважають, що токсична дія тютюнового диму, до складу якого крім нікотину і тютюнового дьогтю, входять оксид і діоксид вуглецю, ціаністий водень, ацетальдегід, ацетон, амоній, синильна кислота тощо, перш за все впливає на стан мукоціліарного апарату бронхів, сурфактант і ПОЛ [53], [54]. Куріння ініціює переокислення ліпідів завдяки наявності в тютюновому димі оксидантів і, тим самим, сприяє інактивації.

L1-антитрипсину і локально синтезованого в слизовій бронхів низькомолекулярного інгібітора протеїназ [55]. Поряд з цим конденсат тютюнового диму сприяє звільненню

еластази поліморфно-ядерними нейтрофілами і альвеолярними макрофагами, що, в підсумку, веде до розвитку емфіземи легень у курців [56].

Описані негативні впливи алкоголю і куріння пояснюють тісний кореляційний зв'язок цих факторів з патологією бронхів і легень. Так було встановлено, що куріння є причиною 33% випадків захворювань органів дихання [57], причому у курців респіраторні захворювання діагностуються в 4 рази, а хронічний бронхіт – в 8 разів частіше, ніж в людей, які не курять [58].

В цілому, наведені дані літератури з епідеміології і патогенезу запального процесу в легенях свідчать про суттєвий вплив таких додаткових факторів агресії як куріння і надмірне вживання алкоголю в механізмах розвитку пневмоній із затяжним перебігом, що обумовлює необхідність ліквідації не лише інфекційного агента і зменшення вираженості запального процесу в легенях, але й корекції імунної реактивності, відновлення рівноваги в системах ПОЛ та антиоксидантного захисту, гемокоагуляції та мікроциркуляції.

Використання з цією метою нового макролідного антибіотика роваміцину в дозі 6 млн. МО/добу протягом (10±2) дні та поліензимного препарату вобензиму 9 драже/добу дозволило добитися високого терапевтичного ефекту у хворих на вогнищеву пневмонію з такими факторами ризику як тривале куріння (більше 5 років), алкогольна акцентуація (більше 200 мл на добу і частіше 2 разів на тиждень), знижена маса тіла (більше 10% від вікової норми). Завдяки застосуванню запропонованого лікувального комплексу повного вилікування вогнищеві пневмонії вдалося досягти у 100% пацієнтів без факторів ризику, у 73,6% пацієнтів з одним додатковим фактором агресії (курінням) та у 50,0% хворих з комбінацією 2-3 таких факторів ризику як куріння, надмірне вживання алкоголю та дефіцит маси тіла.

1. Фещенко Ю.І. Актуальні питання фтизіатрії та пульмонології в Україні // Український пульмонологічний журнал. - 1993. - N 1. - С. 8-10.

2. Besmazes H., Obadia B., Rallot J.H. Pneumopathies aiguës de l'adulte // Vie med. - 1989. - Vol. 70. - N 13. - P.519-529.

3. Чернець Т.Ю. Антиоксидантна та імунна корекція в лікуванні хворих на гостру пневмонію: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Тернопіль, 1993. - С. 24.

4. Ігнат'єва В.І. Клініко-імунологічна ефективність азитроміцину (сумамед) у комплексному лікуванні хворих на гостру пневмонію із затяжним перебігом і хронічний гнійно-обструктивний бронхіт: Дис... канд. мед. наук. - К., 1998.

5. Чернушенко Е.Ф. Иммунодефицитное состояние при заболеваниях и возможные пути их коррекции // Врачеб. дело. - 1992. - № 3. - С. 6-9.

6. Pneumonia: Pathogenesis, diagnosis and management / Ed.; M.S.Niderman. - Philadelphia ets.: Saunders, 1994. - XII, P. 941-1206.

7. Bendich. Carotenoids and the immune response // J.Nutr. - 1989. -Vol.119, n. 51. - P. 112-115.

8. Pryor W.A. Molecular Basis of Environmental toxicity // Ann. Arbor. - 1980. - P. 3-13.

9. Galdston M., Levytska V., Schwartz M.S., Magnusson B. Ceruloplasmin. Increased serum concentration and impaired antioxidant activity in cigarette smokers, and ability to prevent suppression of elastase inhibitory capacity of alpha – I - protease inhibitor // Amer. Rev. respir. Dis. - 1984. - Vol. 129. - P.258-263.

10. Лисицин Ю.П. Алкоголь – фактор риска // Тер. архив. - 1985. - Т.57. - № 12. - С. 3-8.

11. Кокосов А.Н., Молотков В.Н., Иванюта О.М. Хронические заболевания легких. - К., 1986. - С. 196.

12. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких. - К.: Здоровье. - 1981. - С. 205-209.

13. Чернушенко Е.Ф. Иммунодефицитное состояние при заболеваниях и возможные пути их коррекции // Врачеб. дело. - 1992. - № 3. - С. 6-9.

14. Ефимов В.В., Блажко В.И., Гладченко А.Р. Состояние иммунной системы и процессы перекисного окисления липидов при затяжных формах пневмонии // *Врачеб. дело.* - 1989. - № 4. - С. 73-75.
15. Караулов А.В., Марциновский В.Ю., Хваталин И.В. и др. Некоторые аспекты иммуномодулирующей терапии больных затяжной пневмонией в периоде реконвалесценции // *Терапевт. арх.* - 1986. - № 4. - С. 113-117.
16. Константинова И.В., Мозговая И.Е., Васильева Е.Ф. и др. Исследование функции супрессоров, Т-хелперов и нормальных киллеров у больных с затяжной формой пневмонии // *Актуальные вопросы иммунологии.* - М., 1981. - Т.2. - С.37-38.
17. Шуба Н.М. Клинико-иммунологические особенности острой пневмонии у больных с факторами риска // *Врачеб. дело.* - 1988. - № 11. - С. 70-71.
18. Кузнецова Н.И. Итоги и перспективы иммунологического изучения хронического алкоголизма // *Биологические и медицинские аспекты алкоголизма.* - Москва, 1984. - С. 101-112.
19. Smith W.J. Van Thiel D.N., Whiteside T et al. Altered immunity in male patients with alcoholic liver disease: evidence for defective immune regulation // *Alcoholism Clin. a. Exp. Res.* - 1980. - N 4. - P. 199-206.
20. Kaplan D.R. A novel mechanism of immunosuppression mediated by ethanol // *Cell. Immunol.* - 1986. - N 1. - P. 1-9.
21. Saxena S., Nouri-Aria K.T., Anderson N.G. et al. Interleukin-2 activity in chronic liver disease and the effect of in vitro L-interferon // *Clin. and immunol.* - 1986. - N 3. - P. 541-548.
22. Федосеев Г.Г. Аутопатогения и заболевания легких // *Актуальные вопросы профилактики неспецифических заболеваний легких.* - Л., 1985. - С. 9-13.
23. Costabel U., Bross K.T., Reuter Ch. Et al. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: A phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes // *Chest.* - 1986. - N 1. - P. 39-44.
24. Кожевников Ю.Н. О перекисном окислении липидов в норме и патологии // *Вопросы мед. химии.* - 1985. - Т. 31. - С. 2-7.
25. Билян Л.Ф., Овсепян Л.М., Осипова Е.Н. // *Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний.* - Ереван, 1988. - С. 48-53.
26. Иванов И.И., Тарусов В.Н. Молекулярные механизмы действия токоферолов в биологических мембранах // *Свободно-радикальное окисление липидов в норме и патологии.* - М., 1984 - С. 105-108.
27. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах // *Тер. Архив.* - 1991. - № 6. - Т. 63. - С. 62-65.
28. Placer L. Lipoperoxidation systeme in biologischen Material 2, Mitt Bestimmung der lipoperoxidation in saugtieror organismas // *Die Nahrung.* - 1986. - Vol. 12, N 6. - P.679-684.
29. Ржевская О.Н., Коровина Н.А. Клинико-диагностическое и патогенетическое значение процессов перекисного окисления липидов при интерстициальном пиелонефрите у детей // *Уральнефрол.* - 1984. - № 6. - С. 56-61.
30. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса // *Патол. физиология.* - 1985, - № 5. - С. 85-87.
31. Попович Ю.Ю. Перекисне окислення ліпідів, активність антиоксидантної системи і нуклеїдного обміну у хворих на хронічний обструктивний бронхіт і гостру пневмонію вірусної та бактеріальної етіології.: Дис... канд. мед. наук. - Ужгород, 1997.
32. Чернець Т.Ю. Антиоксидантна та імунна корекція в лікуванні хворих на гостру пневмонію: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Тернопіль, 1993. - С. 24.
33. Cross J., Kalliwell H., Ellen, Intioxident protection: a function of tracheobronchial and gastrointestinal mucus // *Lancet.* - 1984. - Vol.1.- P.1323-1530.
34. Верболович В.П., Петренко Е.П., Подгорный Ю.Ю. Свободнорадикальные реакции сурфактантов легкого и ферментативные антиоксиданты // *Сурфактанты легкого в норме и патологии.* - К., 1983. - С. 98-108.

35. Островський М.М. Динаміка показника імуноглобулінів бронхіального сектора при різних ступенях важкості хронічного обструктивного бронхіту. – Галицький лікарський вісник, 1998. - Т. 5. - N 3. - С. 53-54.
36. Sevanian A., Kacker A.O., Elsayed N. Influence of vitamin E and nitrogen dioxide on lipid peroxidation in rat lung and liver microsomes // *Lipids*, 1982, - Vol. 17, n 4. - P. 268-277.
37. Forman H.J., Fisher A.B., Gillert P. Oxygen and living processes: an interdisciplinary approach - New York, Springer, 1981, - P. 235-249.
38. Mc Gormien J.K., Narkin M.M., Johnson K.J. et al. Suppression by superoxide dismutase of immune-complex-induced pulmonary alveolitis and dermal inflammation // *Am. J. Pathol.* - 1981. - Vol. 102, N 1. - P. 55-61.
39. Гембицкий Е.В., Новоженев В.Г. Принципы и методы современной патогенетической терапии острых пневмоний // *Клин. мед.* - Москва, 1994. - № 5. - С. 7-12.
40. Камышников В.С. Нарушения в липидном составе плазмы, эритроцитов крови и выраженность процессов перекисного окисления липидов у больных пневмониями // *Лабораторная диагностика: Тез. III Всесоюзного съезда врачей-лаборантов.* - Таллин, 1985. - С. 68-69.
41. Мохнаткина Н.С., Сильвестров В.П., Крылов В.И. и др. Эндогенные антиоксиданты, ПОЛ, активность фосфолипаз и механическая стабильность клеточных мембран при острой пневмонии // *Новые методы диагностики и лечения в клинической медицине: Материалы научной конференции.* - М., 1985. - С. 102-107.
42. Разин А.С., Козлова Р.И., Филонов В.К. Фосфолипиды при неспецифических заболеваниях легких // *Сов. медицина.* - 1986. - № 7. - С. 93-95.
43. Колб В.Г., Зубовская Е.Т. Проницаемость эритроцитарных мембран и содержание сульфгидрильных групп у больных острыми и хроническими пневмониями // *Лабораторная диагностика: Тез. Всесоюзного съезда врачей-лаборантов.* - Таллин, 1985. - С. 60-61.
44. Куликов В.Ю. Эффективность применения антиоксидантов в клинике внутренних болезней // *Тез. докл. - Всероссийского съезда терапевтов.* - М., 1982. - Ч.1. - С. 143-145.
45. Laksen G.L., Garrish D., Menson P.M. Manganese defense. Paradox of inflammation // *Chest.* - 1983. - Vol. 83, N 5 (Suppl). - P. 1-4.
46. Beneventiste J. Platelet-activating Factor (S. F-2c) /: historical background and definition // *Agents and Actions*, 1982. - Vol. 12, N 5-6. - P. 700-701.
47. Elermann G.J., Pirkiy B.F., Introll R.B. Polymorphonuclear leukocyte participation in acute oleic-acid-induced lung injury // *Amer. Rev. Resp. Dis.* - 1983. - Vol. 128, N 5. - P. 345-350.
48. Nathan C.E. Inactivation of oxygen intermediates: role in effector function of activated macrophages // *Feh. Proc.* - 1982. - Vol. 41, N 6. - P. 2206-2211.
49. Olson J.I. The biological role of vitamin E in maintaining epithelial tissue // *Israel J. Med. Sci.* - 1972. - Vol 8. - P. 1170-1177.
50. Шуба Н.М. Клинико-иммунологические особенности острой пневмонии у больных с факторами риска // *Врачеб. дело*, 1988. - № 11. - С. 70-71.
51. Badawy A., Williams D., Evans M. The role of tyrosine availability in the multiple effects of acute ethanol administration on red brain catecholamine synthesis // *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1993. S.- 1. - P. 389-396.
52. Копыт Н.Я. Злоупотребление алкоголем и здоровье // *Народонаселение.* - М., 1983. - № 43. - С. 48-57.
53. Островський М.М. Динаміка показника імуноглобулінів бронхіального сектора при різних ступенях важкості хронічного обструктивного бронхіту // *Галицький лікарський вісник*, 1998. - Т. 5. - N 3. - С. 53-54.
54. Mason G.R., Usaler J.M., Effros R.M., Reid N.E. Rapidly reversible alterations of pulmonary epithelial permeability induced by smoking // *Chest.* - 1983. - N 1. - P. 6-11.
55. Janoff A., Carp H., Laurent., Rain L. The role of oxidative processes in emphysema // *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1983, - Vol. 127, n 2. - P. 31-38.

56. Blue M.L., Janoff A. Possible mechanism of emphysema in cigarette smokers, release of elastase in vitro // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1978. - N 2. P. 317-326.
57. Kristein N.M. Economic issues in prevention // Prev. Med, 1977. - N2. - P. 252-264.
58. Лоранский Д.Н., Попова Е.Е. Курение и его влияние на здоровье человека // Сов. здравоохранение, 1980. - № 11. - С. 46-50.