

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ШАПОВАЛОВА АННА СЕРГІЇВНА

612.24-006.27:[615.22-019+615.22]

ДИСЕРТАЦІЯ

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ
ПНЕВМОСКЛЕРОЗУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ПНЕВМОНІЇ ТА ПОШУК
ЕФЕКТИВНИХ ШЛЯХІВ ЙОГО ЛІКУВАННЯ**

222 «Медицина»
22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____Шаповалова А.С.

Науковий керівник: Розова Катерина Всеволодівна, доктор біологічних наук, провідний науковий співробітник

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Шановалова А.С. Морфофункціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування.– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ, 2023.

Дисертація присвячена визначенню морфофункціональних особливостей розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошуку ефективних шляхів його лікування. З використанням морфометричних та функціональних методів дослідження було визначено особливості формування та наслідків розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії.

Не дивлячись на значні успіхи досягнуті людством у лікуванні пневмонії та її ускладнень, це захворювання продовжує розглядатись як стан, що загрожує життю пацієнта і є головною причиною смерті серед інфекційних хвороб. Одним із наслідків нелікованої пневмонії, особливо хронічної, є легеневий фіброз, що призводить до порушень газообміну й еластичності ураженої ділянки. Розробка нових методів його лікування є справжнім викликом для сучасної науки і медицини. Дві головні перешкоди на шляху пошуку і розробки новітніх методів терапії - є наше обмежене розуміння механізмів виникнення пневмофіброзу при хронічній пневмонії й шляхів його лікування.

Пневмофіброз - це хронічне прогресуюче захворювання легень, що характеризується потовщенням фіброзних альвеолярних стінок, що призводить до порушення газообміну, обмеження дихальних шляхів і, як наслідок, дихальної недостатності.

Розвиток фіброзу легень є переважно наслідком перенесеного запалення легень, викликаного широким спектром етіологічних факторів, що є результатом нелікованої (самовилікованої), недолікованої або хронічної

пневмонії. Незважаючи на тривалу історію вивчення та гарне висвітлення проблеми у науковій літературі, ефективні терапевтичні підходи до лікування фіброзу легень нині відсутні.

Отже, вивчення механізмів, що лежать в основі переходу запалення легень до легеневого фіброзу, а також пошук нових маркерів та перспективних терапевтичних мішеней для запобігання розвитку легеневого фіброзу залишаються дуже актуальними завданнями.

Робота складалася з двох напрямків – експериментального та клінічного. Перший напрямок (експериментальний) передбачав дослідження ефекту застосування фосфоліпідів у ліпосомальній формі (препарат «Ліпін») та активатору мітохондріальних АТФ-залежних K^+ -каналів (уридин) в динаміці лікування хронічної пневмонії, що супроводжується розвитком пневмосклерозу. Другий напрямок (клінічний) передбачав порівняння ефективності лікування пацієнтів з дихальною недостатністю, викликаною рестриктивною патологією легень, яким додатково до традиційного лікування використовували інгаляційне введення фосфоліпідів, та пацієнтів, які отримували тільки традиційне лікування. Крім того, досліджувались морфометричні показники легеневої тканини померлих пацієнтів та пацієнтів оперованих з приводу серцево-легеневої патології, що в анамнезі мали затяжні пневмонії.

Для виконання першого напрямку дослідження було відібрано 98 щурів-самців лінії Вістар масою 250-270 г. Щури утримувалися в стандартних умовах та отримували стандартний раціон, що кількісно та якісно забезпечував їх фізіологічні потреби. Тваринам моделювали експериментальну пневмонію за методикою А.М. Кулик, шляхом введення в кожну легень по 0,5 мл нестерильної води, підігрітої до 70 °С.

Експериментальні тварини були розподілені на групи. В подальшому в якості коригуючих засобів застосовували екзогенно введені фосфоліпіди у ліпосомальній формі (Ліпін®) та активатор мітохондріальних АТФ-залежних

K⁺- каналів уридин відповідно для 1 та 2 групи. Обстеження проводили на 5, 9, 12 добу та через 4 та 6 тижнів розвитку експериментальної пневмонії для оцінки ефективності фосфоліпідів та на 5, 9, 12 добу та через 1 та 2 місяці для оцінки впливу уридину на морфофункціональний стан легенів.

При моделюванні експериментальної пневмонії відбуваються суттєві порушення аерогематичного бар'єру легень, найбільш виражені на 4-у добу від початку захворювання. Спостерігався некроз і десквамація альвеолярного епітелію з утворенням в просвіті альвеол гомогенних плівок типу гіалінових мембран. В цей період товщина аерогематичного бар'єру зростала з 163 ± 8 до 400 ± 28 нм, тобто у 2,5 рази, з поступовим зменшенням даного показника до 12-ї доби експериментальної пневмонії. Спостерігали деструкцію клітинних органел, особливо мітохондрій (МХ): їх набухання, розплавлення крист, вакуолізація, порушення цілісності як внутрішньої так і зовнішньої мітохондріальних мембран, що характеризує погіршення, а часто і нездатність МХ забезпечувати адекватну енергопродукцію. Збільшувалася кількість лізосом, особливо вторинних, які щільно прилягали до МХ, що прийнято вважати ознакою активації дегенеративних процесів в МХ і перенапруження їх функцій відносно енергозабезпечення тканини. Виявлялася практично повна відсутність сурфактанту (СФ) будь якого різновиду. Лише на 12-у добу мала місце поява незначної кількості СФ в порожнині альвеол при збереженні майже повного спустошення ламелярних тілець у пневмоцитах II типу. Через 4-и тижні нелікованої експериментальної пневмонії спостерігалася наявність значної кількості колагенових волокон в стромі легень, а також ділянки гіалінозу. Є підстави говорити про «сполучнотканинне переродження» легень. При цьому прояви набряку тканини легень виявлялись слабо. МХ сильно видозмінені: відзначається їх деструкція, вакуолізація, просвітлення матриксу та дисконплексація крист. Лізосом мало, вони переважно первинні, що не характерно для станів, які супроводжуються деструктивними процесами. На 6-му тижні експериментальної пневмонії зберігалися прояви пневмосклерозу,

мало місце значне проростання колагенових волокон в стромі і міжальвеолярних перетинках, причому іноді спостерігалися ділянки деструкції самих колагенових волокон, що можна розглядати як поглиблення деструктивних процесів з подальшим розвитком пневмоцирозу. Що стосується МХ, то їх суттєві зміни зберігалися.

В дисертаційному дослідженні було продемонстровано, що позитивний вплив фосфоліпідів на ультраструктуру тканини легень сприятливо впливає на функцію зовнішнього дихання и газообміну у експериментальних тварин. Це відбувається за рахунок нормалізації відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання, кисневого ефекту дихального циклу та попередження розвитку внутрішньоальвеолярного набряку легень, відновлення товщини аеро-гематичного бар'єру та стану мітохондріального апарату клітин. Слід зазначити, що препарат зменшує прояви пневмосклерозу, причому зниження інтенсивності проростання колагенових волокон може завдячувати або первинному зменшенню появи нових волокон, або вторинному зникненню колагенових волокон за рахунок компенсаторних механізмів і утворенню нативної легеневої тканини.

В роботі вперше було показано, відмінності впливу уридину на функцію зовнішнього дихання (тобто, вирогідно, і на активність мітохондріального АТФ-залежного K^+ -канала) при експериментальній пневмонії в залежності від початку його застосування. Використання уридину на початку захворювання чинить стимулюючий вплив, позитивно впливає на енергетичний метаболізм та оксидантно-прооксидантну систему, однак його введення в більш пізні терміни пригнічує функції дихальної системи, що, певно, в подальшому може посилюватись.

Для реалізації другого напрямку дослідження було проаналізовано морфологічні та морфометричні зміни легеневої тканини померлих пацієнтів, що в анамнезі мали затяжні пневмонії та у пацієнтів оперованих з приводу

серцево-легеневої патології, які також в анамнезі мали затяжні пневмонії, що призвели до утворення пневмосклерозу.

Забір гістологічного матеріалу проводився у 6 померлих чоловіків віком від 49 до 81 року. Також досліджувалось 5 біоптатів легеневої тканини чоловіків віком від 42 до 74 років.

При дослідженні змін ультраструктури тканини легень померлих пацієнтів, смерть яких була викликана або супроводжувалась дихальною недостатністю, можна було побачити наявність плівок в порожнині альвеол таких, як мають місце у гострому періоді експериментальної пневмонії. До того ж спостерігався масивний пневмосклероз, коли ділянки легень майже повністю займали колагенові волокна, і природно зі зруйнованими або вакуолізованими МХ.

Подібні ультраструктурні зміни тканини легень, відзначені нами при експериментальній пневмонії, спостерігалися у осіб з хронічним перебігом пневмонії та дихальною недостатністю. Однак встановлено, що такі зміни є більш вираженими, особливо щодо формування пневмосклерозу. Така динаміка цілком зрозуміла з урахуванням більшої тривалості захворювання в порівнянні з експериментом. У обстежених пацієнтів в середньому >50% поля зору заповнене колагеновими волокнами.

Проведено порівняння динаміки змін показників зовнішнього дихання у пацієнтів з пневмонією. Дослідну групу склали 48 чоловіків, контрольну – 20 чоловіків. Вік пацієнтів був від 25 до 40 років. Чоловікам дослідної групи, крім традиційного лікування пневмонії (антибіотикотерапія препаратами широкого спектру дії, патогенетичне та симптоматичне лікування), що супроводжувалась розвитком рестриктивної дихальної недостатності, застосовували фосфоліпиди у ліпосомальній формі. Препарат застосовували інгаляційно згідно інструкції - у дозі 10-15 мг/кг маси тіла на одну інгаляцію двічі на добу протягом всього курсу лікування (2 тижні). В ході експерименту в динаміці (на 5, 10, 12-14 дні лікування та через місяць після завершення терапії) досліджували об'ємно-часові показники зовнішнього дихання і газового обміну організму за

допомогою спірометра SPIROLAB III Верс.3.1 SN307178 (Італія) та за допомогою газового аналізатора з гемоксиметрією - приладу Radelkis OP15 (Угорщина).

При оцінці ефективності лікування основну увагу приділяли таким показникам як частота дихання, дихальний об'єм, хвилинний об'єм дихання, відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання, альвеолярна вентиляція, споживання кисню, виділення вуглекислого газу, мертвий дихальний простір, хвилинний об'єм кровотоку, напруження кисню в артеріальній крові, насичення артеріальної крові киснем, альвеоло-артеріальна різниця за киснем, напруження кисню у венозній крові та насичення венозної крові киснем.

Перш за все, звертало на себе увагу зростання вентиляції легенів, про що свідчить збільшення частоти дихання та дихального об'єму. Частота дихання для контрольної групи складала $10,5 \pm 0,7$ хв.⁻¹, для дослідної групи - $16,8 \pm 1,3$ хв.⁻¹, (відмінності були достовірними відносно контролю). При лікуванні фосфоліпідами в ліпосомальній формі цей показник складав на 5 день захворювання - $17,2 \pm 1,6$ л, на 10 день захворювання - $15,1 \pm 1,3$ л, на 12-14 день захворювання - $12,2 \pm 1,0$ л, через 1 місяць після лікування - $11,6 \pm 1,4$ л, що свідчить про тенденцію до нормалізації частоти дихання на фоні лікування.

Щодо дихального об'єму, то для контрольної групи цей показник дорівнював $0,540 \pm 0,064$ л, для дослідної групи - $0,736 \pm 0,062$ л. На фоні лікування фосфоліпідами цей показник складав $0,698 \pm 0,058$ л, $0,664 \pm 0,048$ л, $0,601 \pm 0,048$ л, $0,565 \pm 0,07$ л на 5, 10, 12-14 дні лікування та через 1 місяць після лікування відповідно. Однак зростання вентиляторної функції легенів, що проявлялося гіпервентиляцією та задишкою, було недостатньо ефективним в плані забезпечення організму киснем. Показано, що один із основних показників ефективності дихання — співвідношення альвеолярної вентиляції і хвилинного об'єму дихання — був нижчим величини, характерної для контрольної групи, та коливався в межах 60,3–72,7 % (при контрольній

величині 72,2–77,4 %).

Споживання кисню — основний показник забезпечення організму киснем — збільшилось на 5-й день захворювання (приблизно на 76 % — з $(0,218 \pm 0,019 \text{ л*хв.}^{-1})$ до $(0,384 \pm 0,047 \text{ л*хв.}^{-1})$), що свідчить про виражене збільшення рівня окислювального метаболізму в організмі при даному патологічному процесі. В подальшому можна було спостерігати деяку нормалізацію інтенсивності метаболічних процесів, але і через місяць від початку лікування захворювання рівень споживання кисню, залишаючись зниженим у порівнянні із контрольними значеннями, в середньому усього на 18 %, складав $(0,258 \pm 0,05 \text{ л*хв.}^{-1})$. Ці результати дозволяють зробити висновок про нормалізуючий вплив фосфоліпідів на рівень енергетичного метаболізму за рахунок саме оптимізації постачання організму киснем.

Одночасно зі збільшенням споживання кисню збільшувалося і виділення вуглекислого газу. Цей показник майже в 2,3 рази перевищував контрольні значення на 5 день захворювання (складав $0,181 \pm 0,017 \text{ л*хв.}^{-1}$ та $0,415 \pm 0,022 \text{ л*хв.}^{-1}$ відповідно). Збільшення виділення вуглекислого газу стимулює діяльність дихального центру, спричиняючи гіпервентиляцію. Це сприяє розвитку метаболічного ацидозу, що в свою чергу призводить до респіраторного алкалозу. На тлі лікування фосфатидилхоліновими ліпосомами цей показник поступово знижувався та мав тенденцію наближення до контрольних значень через місяць після лікування ($0,216 \pm 0,042 \text{ л*хв.}^{-1}$).

Ще один із досліджуваних показників – це мертвий дихальний простір. З альвеол цих ділянок кисень не йде в кров і в альвеоли з цих ділянок не надходить вуглекислий газ з крові, тобто не відбувається газообмін. Для контрольної групи значення показника становили $0,156 \pm 0,014 \text{ л}$, для дослідної $0,229 \pm 0,018 \text{ л}$, збільшуючись більше ніж на 46% (на фоні лікування: 5-й день – $0,288 \pm 0,013 \text{ л}$, 10-й день – $0,218 \pm 0,017 \text{ л}$, 12-14 день – $0,203 \pm 0,021 \text{ л}$, через 1 місяць після лікування – $0,187 \pm 0,027 \text{ л}$). Тобто за цим показником ефективність зовнішнього дихання також підвищувалася.

Для контрольної групи показник хвилиного об'єму крові складав $6,5 \pm 0,7$ л. При захворюванні він знижувався до $4,7 \pm 0,8$ л (при лікуванні: на 5-й день захворювання він дорівнював $4,2 \pm 0,7$ л, на 10-й день – почав поступово нормалізуватись та складав $4,9 \pm 0,8$ л, на 12-14 день – $5,6 \pm 0,9$ л, через місяць після початку лікування – $5,9 \pm 0,6$ л).

При аналізі напруження кисню в артеріальній та венозній крові, а також насиченням киснем артеріальної та венозної крові простежується поступова нормалізація показників на фоні застосування фосфатидилхолінових ліпосом. При цьому визначене споживання кисню зростає за рахунок гіпервентиляції, а не економічності та ефективності дихання.

При визначенні альвеоло-артеріальної різниці за киснем відзначалось підвищення цього показника у дослідної групи до $36,3 \pm 1,9$ мм рт ст (на фоні лікування фосфоліпідами на 5 день захворювання – $39,2 \pm 1,4$; на 10 день – $37,4 \pm 1,6$; на 12-14 день – $32,2 \pm 1,7$; через місяць після лікування – $32,5 \pm 2,3$ мм рт ст) у порівнянні з контрольною групою – $31,6 \pm 3,5$ мм рт ст. Серед причин формування альвеоло-артеріального градієнту кисню можна виділити наступні: зниження дифузії кисню через аерогематичний бар'єр, шунт венозної крові з малого кола кровообігу у великий, дисбаланс вентиляції відносно перфузії та збільшення альвеолярного «мертвого» простору. На основі отриманих даних показано, що більшість з досліджених нами показників робили внесок у зниження альвеоло-артеріальної різниці за киснем, отже у підвищення ефективності зовнішнього дихання.

Введення препарату позитивно впливало на функцію зовнішнього дихання вже з 5 дня лікування пневмонії: хоча явища гіпервентиляції і зберігалися, але здійснення газообмінної функції легенів ставало більш ефективним.

За результатами роботи встановлені основні підходи до використання засобів корекції легеневого фіброзу. Експериментально обґрунтовано доцільність апробації в клінічній практиці фосфоліпідів у ліпосомальній формі

та активатору АТФ-залежного K^+ -каналу для лікування пневмоній, особливо, що набувають ознак хронізації.

Це сприятиме підвищенню ефективності лікувального процесу, зменшенню невиправданих витрат та ризиків для пацієнтів, зниженню смертності та інвалідизації, збільшенню очікуваної тривалості життя населення України.

Ключові слова: експериментальна пневмонія, хронічна пневмонія, пневмосклероз, аерогематичний бар'єр, мітохондрії, ультраструктура, морфофункціональний стан, зовнішнє дихання, легені, АТФ-залежний K^+ канал, уридин, фосфоліпіди, дихальна недостатність.

ANNOTATION

Shapovalova Anna. Morphofunctional features of the development of pneumosclerosis in chronic pneumonia and the search for effective ways of its treatment. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation of the Philosophy Dissertation for the Philosophy Doctor degree in 22 –“Health Care” in speciality 222 –“Medicine”. – Bogomoletz Institute of Physiology NASU, Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to the definition of the morphofunctional features of the development of pneumosclerosis in chronic pneumonia and the search for effective ways of its treatment. With the use of morphometric and functional methods of research, the peculiarities of the formation and consequences of the development of pneumosclerosis in chronic pneumonia were determined.

Despite the significant progress made by humanity in the treatment of pneumonia and its complications, this disease continues to be considered a life-threatening condition and is the main cause of death among infectious diseases. One of the consequences of untreated pneumonia, especially chronic, is pulmonary fibrosis, which leads to impaired gas exchange and elasticity of the affected area. The development of new methods of its treatment is a real challenge for modern science

and medicine. The two main obstacles to the search and development of the latest methods of therapy are our limited understanding of the mechanisms of pneumofibrosis in chronic pneumonia and the ways of its treatment.

Pneumofibrosis is a chronic progressive lung disease characterized by thickening of the fibrous alveolar walls, which leads to impaired gas exchange, restriction of the respiratory tract and, as a result, respiratory failure.

The development of pulmonary fibrosis is primarily a consequence of chronic inflammation of the lungs, caused by a wide range of etiological factors, which is the result of untreated (self-cured), deficient or chronic pneumonia. Despite a long history of study and good coverage of the problem in the scientific literature, effective therapeutic approaches to the treatment of pulmonary fibrosis are currently lacking.

Therefore, the study of the molecular mechanisms underlying the transition of lung inflammation to pulmonary fibrosis, as well as the search for new molecular markers and promising therapeutic targets to prevent the development of pulmonary fibrosis remain very urgent tasks.

The work consisted of two directions - experimental and clinical. The first direction (experimental) involved the study of the effect of the use of phospholipids in liposomal form (the drug "Lipin") and the activator of mitochondrial ATP-dependent K^+ channels (the active substance uridine) in the dynamics of treatment of chronic pneumonia accompanied by the development of pneumosclerosis. The second direction (clinical) provided a comparison of the effectiveness of treatment of patients with respiratory failure caused by restrictive lung pathology, who were treated with inhaled phospholipids in addition to traditional treatment, and patients who received only traditional treatment. In addition, morphometric indicators of lung tissue of deceased patients and patients operated on for cardiopulmonary pathology who had a history of prolonged pneumonia were studied.

To carry out the first direction of the research, 98 male Wistar rats weighing 250-270 g were selected. The rats were kept in standard conditions and received a

standard diet that quantitatively and qualitatively provided their physiological needs. Animals were simulated experimental pneumonia according to the method of A.M. Kulyk, by injecting 0.5 ml of non-sterile water heated to 70 °C into each lung.

Experimental animals were divided into groups. Subsequently, exogenously administered phospholipids in liposomal form (Lipin®) and mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels activator uridine were used as corrective agents for groups 1 and 2, respectively. Examinations were carried out on days 5, 9, 12 and after 4 and 6 weeks of the development of experimental pneumonia to evaluate the effectiveness of phospholipids and on days 5, 9, 12 and after 1 and 2 months to evaluate the effect of uridine on the morphofunctional state of the lungs.

When simulating experimental pneumonia, there are significant violations of the aerogematic barrier of the lungs, most pronounced on the 4th day after the onset of the disease. Necrosis and desquamation of the alveolar epithelium was observed with the formation of homogeneous films of the type of hyaline membranes in the lumen of the alveoli. During this period, the thickness of the aerogematic barrier increased from 163 ± 8 to 400 ± 28 nm, that is, by 2.5 times, with a gradual decrease of this indicator until the 12th day of experimental pneumonia. The destruction of cell organelles, especially mitochondria, was observed: their swelling, melting of cristae, vacuolization, violation of the integrity of both the inner and outer mitochondrial membranes, which characterizes the deterioration, and often the inability, of mitochondria to provide adequate energy production. The number of lysosomes, especially secondary ones, which were closely adjacent to mitochondria, increased, which is considered a sign of activation of degenerative processes in mitochondria and overstrain of their functions in relation to tissue energy supply. There was an almost complete absence of surfactant of any kind. Only on the 12th day, a small amount of surfactant appeared in the alveolar cavity, while the lamellar bodies in type II pneumocytes remained almost completely empty. After 4 weeks of untreated experimental pneumonia, the presence of a significant number of collagen fibers in the lung stroma, as well as areas of hyalinosis, was observed. There are reasons to

talk about "connective tissue regeneration" of the lungs. At the same time, the manifestations of lung tissue edema were weak. Mitochondria are strongly altered: their destruction, vacuolization, lightening of the matrix and discomplexation of crystals. There are few lysosomes, they are mostly primary, which is not characteristic of conditions accompanied by destructive processes. On the 6th week of experimental pneumonia, the manifestations of pneumosclerosis persisted, there was significant sprouting of collagen fibers in the stroma and interalveolar membranes, and sometimes areas of destruction of the collagen fibers themselves were observed, which can be considered as a deepening of destructive processes with further development of pneumocirrhosis. As for mitochondria, their significant changes were preserved.

In the dissertation study, it was demonstrated that the positive effect of phospholipids on the ultrastructure of lung tissue has a beneficial effect on the function of external respiration and gas exchange in experimental animals. This happens due to the normalization of the ratio of alveolar ventilation to the minute volume of breathing, the oxygen effect of the respiratory cycle and the prevention of the development of intra-alveolar edema of the lungs, the restoration of the thickness of the aero-hematic barrier and the state of the mitochondrial apparatus of cells. It should be noted that the drug reduces the manifestations of pneumosclerosis, and the decrease in the intensity of the germination of collagen fibers may be due to either a primary decrease in the appearance of new fibers, or a secondary disappearance of collagen fibers due to compensatory mechanisms and the formation of native lung tissue.

The work showed for the first time differences in the effect of uridine on the function of external respiration (that is, also on the activity of the mitochondrial ATP-dependent K^+ channel) in experimental pneumonia, depending on the start of its use. The use of uridine at the beginning of the disease has a stimulating effect, has a positive effect on energy metabolism and the oxidant-prooxidant system, however, its

introduction at a later time suppresses the functions of the respiratory system, which, probably, may increase in the future.

To implement the second direction of research, morphological and morphometric changes in the lung tissue of deceased patients with a history of protracted pneumonia and in patients operated on for cardiopulmonary pathology who had a history of protracted pneumonia that led to the formation of pneumosclerosis were analyzed.

Histological material was collected from 6 deceased men aged 49 to 81 years. 5 lung tissue biopsies of men aged 42 to 74 years were also studied.

When studying changes in the ultrastructure of the lung tissue of deceased patients, whose death was caused or accompanied by respiratory failure, it was possible to see the presence of films in the alveolar cavity, such as occur in the acute period of experimental pneumonia. In addition, massive pneumosclerosis was observed, when areas of the lungs were almost completely occupied by collagen fibers, and naturally with destroyed or vacuolated mitochondria.

Similar ultrastructural changes in lung tissue, noted by us in experimental pneumonia, were observed in persons with chronic course of pneumonia and respiratory failure. However, it was established that such changes are more pronounced, especially with regard to the formation of pneumosclerosis. Such dynamics are quite understandable given the longer duration of the disease compared to the experiment. In the examined patients, on average, >50% of the visual field is filled with collagen fibers.

A comparison of the dynamics of changes in external breathing parameters in patients with pneumonia was made. The experimental group consisted of 48 men, the control group - 20 men. The age of the patients was from 25 to 40 years. In addition to the traditional treatment of pneumonia (antibiotic therapy with broad-spectrum drugs, pathogenetic and symptomatic treatment), which was accompanied by the development of restrictive respiratory insufficiency, the men of the research group were given phospholipids in liposomal form. The drug was used by inhalation

according to the instructions - at a dose of 10-15 mg/kg of body weight for one inhalation twice a day during the entire course of treatment (2 weeks). During the experiment in dynamics (on the 5th, 10th, 12-14th day of treatment and one month after the end of the therapy), the volume-time indicators of external respiration and gas exchange of the body were studied using the SPIROLAB III Vers.3.1 SN307178 spirometer (Italy) and using a gas analyzer with hemoximetry - the Radelkis OP15 device (Hungary).

When evaluating the effectiveness of treatment, the main attention was paid to such indicators as respiratory rate, respiratory volume, minute respiratory volume, ratio of alveolar ventilation to minute respiratory volume, alveolar ventilation, oxygen consumption, carbon dioxide release, dead respiratory space, minute volume blood flow, oxygen tension in arterial blood, arterial blood oxygen saturation, alveolar-arterial oxygen difference, venous blood oxygen tension and venous blood oxygen saturation.

First of all, attention was drawn to the increase in ventilation of the lungs, which is evidenced by the increase in the frequency of breathing and respiratory volume. The respiratory rate for the control group was 10.5 ± 0.7 min.⁻¹, for the experimental group - 16.8 ± 1.3 min.⁻¹, (the differences were significant relative to the control). During treatment with phospholipids in liposomal form, this indicator was on the 5th day of the disease - 17.2 ± 1.6 l, on the 10th day of the disease - 15.1 ± 1.3 l, on the 12-14th day of the disease - $12.2 \pm 1, 0$ l, 1 month after treatment - 11.6 ± 1.4 l, which indicates a tendency towards normalization of breathing rate against the background of treatment.

As for the respiratory volume, for the control group this indicator was equal to 0.540 ± 0.064 l, for the experimental group - 0.736 ± 0.062 l. Against the background of phospholipid treatment, this indicator was 0.698 ± 0.058 L, 0.664 ± 0.048 L, 0.601 ± 0.048 L, 0.565 ± 0.07 L on days 5, 10, 12-14 of treatment and 1 month after treatment, respectively. However, the increase in ventilatory function of the lungs, manifested by hyperventilation and shortness of breath, was not effective enough in

terms of providing the body with oxygen. It was shown that one of the main indicators of respiratory efficiency — the ratio of alveolar ventilation and minute respiratory volume — was significantly lower than the value characteristic of the control group and ranged from 60.3 to 72.7% (with a control value of 72.2 to 77.4%).

Oxygen consumption — the main indicator of providing the body with oxygen — increased on the 5th day of the disease (by approximately 76% — from $(0.218 \pm 0.019 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1})$ to $(0.384 \pm 0.047 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1})$), which indicates about a pronounced increase in the level of oxidative metabolism in the body during this pathological process. In the future, it was possible to observe some normalization of the intensity of metabolic processes, but a month after the beginning of the treatment of the disease, the level of oxygen consumption, remaining reduced compared to the control values, on average by only 18%, was $(0.258 \pm 0.05 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1})$. These results allow us to draw a conclusion about the normalizing effect of phospholipids on the reduced level of energy metabolism during the development of pneumonia due to optimization of the body's oxygen supply.

Simultaneously with the increase in oxygen consumption, the release of carbon dioxide also increased. This indicator was almost 2.3 times higher than the control values on the 5th day of the disease (it was $0.181 \pm 0.017 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ and $0.415 \pm 0.022 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively). An increase in the release of carbon dioxide stimulates the activity of the respiratory center, causing hyperventilation. This contributes to the development of metabolic acidosis, which in turn leads to respiratory alkalosis. Against the background of treatment with phosphatidylcholine liposomes, this indicator gradually decreased and had a tendency to approach control values a month after treatment ($0.216 \pm 0.042 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$).

Another of the studied indicators is the dead breathing space. Oxygen does not enter the blood from the alveoli of these areas, and carbon dioxide from the blood does not enter the alveoli from these areas, that is, gas exchange does not occur. For the control group, the value of the indicator was $0.156 \pm 0.014 \text{ L}$, for the experimental group $0.229 \pm 0.018 \text{ L}$, increasing by more than 46% (on the background of treatment:

5th day – 0.288 ± 0.013 L, 10th day – 0.218 ± 0.017 L, 12 - 14th day – 0.203 ± 0.021 l, 1 month after treatment – 0.187 ± 0.027 l). That is, according to this indicator, the efficiency of external breathing also increased.

For the control group, the minute blood volume was 6.5 ± 0.7 l. During the disease, it decreased to 4.7 ± 0.8 L (during treatment: on the 5th day of the disease, it was equal to 4.2 ± 0.7 L, on the 10th day, it began to gradually normalize and amounted to 4.9 ± 0.8 l, on the 12th-14th day – 5.6 ± 0.9 l, a month after the start of treatment – 5.9 ± 0.6 l).

When analyzing oxygen tension in arterial and venous blood, as well as oxygen saturation of arterial and venous blood, a gradual normalization of indicators can be observed against the background of the use of phosphatidylcholine liposomes. At the same time, the determined oxygen consumption increases due to hyperventilation, not the economy and efficiency of breathing.

When determining the alveolar-arterial difference in oxygen, an increase in this indicator was noted in the experimental group to 36.3 ± 1.9 mm Hg (on the background of phospholipid treatment on the 5th day of the disease – 39.2 ± 1.4 ; on the 10th day – 37.4 ± 1.6 ; on day 12-14 – 32.2 ± 1.7 ; one month after treatment – 32.5 ± 2.3 mm Hg) compared to the control group – 31.6 ± 3.5 mm Hg. Among the reasons for the formation of the alveolar-arterial oxygen gradient, the following can be distinguished: a decrease in the diffusion of oxygen through the aerogematic barrier, a shunt of venous blood from a small circle of blood circulation to a large one, an imbalance of ventilation relative to perfusion, and an increase in alveolar "dead" space. On the basis of the obtained data, it is shown that most of the indicators we studied contributed to the reduction of the alveolar-arterial difference in oxygen, therefore, to the increase in the efficiency of external breathing.

Administration of the drug had a positive effect on the function of external breathing already from the 5th day of pneumonia treatment: although the phenomena of hyperventilation persisted, the gas exchange function of the lungs became more effective.

According to the results of the work, the main approaches to the use of means for the correction of pulmonary fibrosis have been established. The expediency of approbation in clinical practice of phospholipids in liposomal form and an ATP-dependent K⁺ channel activator for the treatment of pneumonia, especially those acquiring signs of chronicity, has been experimentally substantiated.

This will contribute to increasing the efficiency of the treatment process, reducing unjustified costs and risks for patients, reducing mortality and disability, and increasing the expected life expectancy of the population of Ukraine.

Key words: experimental pneumonia, chronic pneumonia, pneumosclerosis, aerogemetic barrier, mitochondria, ultrastructure, morphofunctional state, external respiration, lungs, ATP-dependent K⁺ channel, uridine, phospholipids, respiratory failure.

Список публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Tsapenko K, **Shapovalova A**, Timchenko O, Golovko A, Rozova E, Portnichenko A. *Peculiarities of the influence of mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels activation on the function of external respiration under experimental pneumonia.* Fiziol. Zh. 2021; 67(6): 52-59. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.06.052> Scopus, Q4; фахове видання, категорія А

2. **Шаповалова А.** *Сучасні відомості про патогенетичні механізми формування пневмосклерозу.* Український журнал медицини, біології та спорту. 2023 – Том 8, № 1 (41): 56-61. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs08.01.056> Фахове видання, категорія Б

3. Розова К, **Шаповалова А.** *Клінічна ефективність застосування фосфоліпідів у пацієнтів із рестриктивною дихальною недостатністю, зумовленою запаленням легеневої тканини.* Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-

інфекція, 2023; № 2 (53): 15-20. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2023-2-15>
Scopus; Фахове видання, категорія А.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Розова К, Шаповалова А. *Ультраструктурні особливості розвитку експериментальної пневмонії*. Науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі читання. "Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми", Івано-Франківськ, 19-20 вересня, 2019, с.58-60

5. Шаповалова А. *Деякі можливості корекції структурних та функціональних порушень тканини легень при гострій експериментальній пневмонії*. XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., Тернопіль, 29-30 жовтня, 2020 р., с.108.

6. Шаповалова А, Розова К. *Ультраструктурні перебудови тканини легень в динаміці розвитку експериментальної пневмонії*. VIII національний конгрес патофізіологів України. Патологічна фізіологія - охороні здоров'я України, Одеса, 2020-2021 р., с.216-218

7. Шаповалова А. *Новий підхід до корекції пошкоджень ультраструктури легеневої тканини при експериментальній пневмонії*. 83-ій всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю), Лиман, 18-19 листопада 2021 р, с.118

8. **Shapovalova A, Aliiev R, Rozova E.** *A new approach to correction of pulmonary tissue ultrastructure damage under experimental pneumonia*. The 11th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects” (April 24-26, 2022) MDPC Publishing, Berlin, Germany. 2022, p.50-51

9. Шаповалова А, Цапенко П, Тимошенко К, Розова К. *Структурно-*

функціональні взаємозв'язки у системі зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії. IV scientific and practical conference of students and young scientists with international participation «From experimental and clinical pathophysiology to the achievements of modern medicine and pharmacy» May 19, 2022 Kharkiv. – Х.: Вид-во НФаУ, 2022. с.349-352

10. **Шаповалова А, Розова К.** *Функціональні особливості у системі зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії.* XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» м.Тернопіль, 26-28 жовтня, 2022 р., с.72

11. **Шаповалова А.** *Взаємозв'язок активації мітохондріальних АТФ-залежних K^+ -каналів та змін функції зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії.* V науково-практична internet-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція" м.Харків, 17 листопада 2022 р., с.337

12. **Шаповалова А, Розова К.** *Зміни ультраструктури легень при експериментальній пневмонії та у осіб з рестриктивною дихальною недостатністю.* V науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації ", м. Харків, 18 травня 2023 р., НФаУ, 2023., с.324-326

13. **Шаповалова А.** *Ефективність застосування препарату Ліпін-Біолік® в комплексному лікуванні рестриктивної дихальної недостатності, обумовленої гострою пневмонією та пневмонією з затяжним перебігом.* Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2023», Полтава, Україна, 1 грудня 2023, с.45-46

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	21
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	25
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	34
1.1. Сучасний погляд на механізми розвитку хронічного запалення легень та різних фенотипів пневмоній	34
1.1.1. Запалення та прони́чна пневмонія	34
1.1.2. Механізми розвитку фіброзу	35
1.1.3. Пневмонія та її відомі фенотипи	39
1.1.4. Аспіраційна пневмонія	40
1.1.5. Пневмонії зі схильністю до хронізації	45
1.2. Патогенетичні механізми формування пневмосклерозу	46
1.2.1. Морфофункціональні особливості пневмосклерозу	46
1.2.2. Моделі патологічного легеневого фіброзу	47
1.3. Деякі підходи до лікування пневмонії та пневмосклерозу	50

1.3.1.Сучасні напрямки лікування пневмонії	50
1.3.2. Останні відомості про лікування пневмофіброзу	52
1.4. Лікувальні властивості екзогенно введених фосфоліпідів у формі ліпосом (препарат Ліпін) і активації АТФ-залежних мітохондріальних калієвих каналів (уридин)	55
1.4.1. Лікувальні властивості фосфоліпідів у формі ліпосом	55
1.4.2. Лікувальні властивості активації АТФ-залежних мітохондріальних калієвих каналів (уридин).	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	60
2.1. Експериментальні тварини	60
2.2. Пацієнти з дихальною недостатністю, викликаною рестриктивною патологією легень	61
2.3. Гістологічний матеріал легень пацієнтів з пневмофіброзом	62
2.4. Моделювання експериментальної пневмонії у щурів	63
2.5. Застосування фосфоліпідів у ліпосомальній формі пацієнтам з пневмонією (препарат Ліпін)	63
2.6. Застосування активатору АТФ-залежних K ⁺ -каналів (препарат уридин) для лікування ЕП у щурів	64
2.7. Методика вивчення дихання у пацієнтів з пневмонією	64
2.8. Методика вивчення дихання у дослідних тварин	65

2.9. Електронномікроскопічне дослідження з морфостереометричним аналізом	65
2.10. Статистичний аналіз	67
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	69
3.1. Характеристики рестриктивної дихальної недостатності при експериментальній пневмонії та у пацієнтів з хронічною пневмонією	69
3.2. Ультраструктурні зміни тканини легень при експериментальній пневмонії, у пацієнтів з пневмонією та осіб, померлих від рестриктивної дихальної недостатності	74
3.3. Вплив фосфоліпідів та уридину на морфофункціональний стан дихальної системи при експериментальній та хронічній пневмонії	80
3.3.1. Застосування фосфоліпідів для корекції морфофункціональних пошкоджень легень при експериментальній пневмонії	80
3.3.2. Застосування уридину для корекції морфофункціональних пошкоджень легень при експериментальній пневмонії	94
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	115

ВИСНОВКИ	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	124
ДОДАТКИ	155

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

f – частота дихання

FGF - Fibroblast growth factor – фактор росту фібробластів

TNF- α - Tumor necrosis factor – α – фактор некрозу пухлин α

TGF- β 1 - Transforming Growth Factor beta 1 – трансформуючий фактор росту β 1

PDGF - platelet-derived growth factor – фактор росту тромбоцитів

P_AO₂ - парціальний тиск кисню

P_ACO₂ - парціальний тиск вуглекислого газу

V – хвилинний об'єм дихання

V_A – альвеолярна вентиляція

V_T – дихальний об'єм

V_{O₂} – споживання кисню

V_{CO₂} – виділення вуглекислого газу

VO₂/f - кисневий ефект дихального циклу

VEGF - vascular endothelial growth factor – фактор росту ендотелію судин

АГБ - аеро-гематичний бар'єр

АЕК – альвеолярні епітеліальні клітини

АЕК1 – АЕК типу I

АЕК2 – АЕК типу II

АП – аспіраційна пневмонія

АФК – активні форми кисню

ІІІ – ідіопатична інтерстиціальна пневмонія

ІЛФ – ідіопатичний легеневий фіброз

ін – інтерстіцій

ЕМТ – епітеліально-мезенхімальна трансформація

ЕП – експериментальна пневмонія

ен - ендотелій

еп - епітелій

мкм - мікрометри

мітоКАТФ – мітохондріальні АТФ-залежні K^+ -канали

МХ – мітохондрії

нм - нанометри

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

СФ – сурфактант

ВСТУП

На сьогоднішній день у центрі уваги світової медицини продовжують залишатися питання, пов'язані з такою поширеною групою захворювань, як хронічні неспецифічні захворювання легень. Вважається, що частота захворюваності на цю групу хвороб подвоюється кожні 10 років та це несе з собою значні економічні та соціальні збитки. У структурі пульмонологічних захворювань в Україні найбільш питому вагу становлять пневмонії.

Останніми роками за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я інфекції нижніх дихальних шляхів залишаються четвертою провідною причиною смертності у світі, при цьому першою серед інфекційної патології. Позагоспітальна пневмонія щорічно є причиною 3 мільйонів смертей у всьому світі [1].

Зростання летальності від пневмонії (від 1 до 9%) [2] з одного боку, обумовлене множинною стійкістю збудників захворювання до ліків, з іншого - нез'ясованістю патогенетичних механізмів розвитку пневмонії.

В Європі на пневмонію в середньому хворіють 15 осіб на 1000 населення. Щороку в Україні реєструється від 40 до 50 тис. осіб. хворих на цю патологію [3]. Не дивлячись на поширеність та щорічне зростання захворюваності багато неясного залишається у питаннях етіології, патогенезу, діагностики цього, начебто, добре вивченого захворювання. Також залишаються не до кінця вирішеними проблеми, що стосуються ефективної профілактики та лікування гострого та затяжного перебігу пневмоній.

Слід вважати, що зміни у функціонуванні дихальної системи, зокрема зовнішнього дихання, безумовно можуть бути пов'язаними зі структурними перебудовами в респіраторній системі, а саме у тканині легень. Такі зміни як правило виникають при рестриктивній легеневій патології, котра завдячує запаленню легень — пневмонії, особливо зі схильністю до затяжного перебігу. Зазвичай патогенетичні механізми виникнення цієї хвороби не

існують ізольовано [4]. Наприклад, одночасно може зменшуватися площа легеневої тканини, що функціонує, виникати рестрикція та обструкція, порушуватися перфузія і альвеоло-капілярна дифузія [5]. При цьому виникає рестриктивна дихальна недостатність, яка може бути спричинена руйнуванням легеневої паренхіми внаслідок запалення.

При цьому слід зазначити, що достатньо розповсюдженою до недавнього часу була думка, що при цьому спостерігається незначна саме клітинна реакція з паралельним значним проростанням колагенових волокон в сполучній тканині легень [6, 7, 8]. Всі ці структурні патологічні процеси, з одного боку, призводять до розвитку пневмосклерозу, а з іншого – до формування респіраторної гіпоксії, а отже до дихальної недостатності переважно за рестриктивним типом.

Як правило при лікуванні подібної патології виникає потреба у застосуванні набору лікувальних засобів, які не завжди є ефективними, що подовжує період видужання або переводить процес у хронічну форму [9]. І при хронізації процесу відбувається формування ділянок заміщення легеневої паренхіми сполучною тканиною, отже розвиток «сполучнотканинного переродження» легень тобто пневмосклерозу.

Тому важливим є виявлення та уточнення особливостей розвитку структурних змін при пневмосклерозі, що сприятиме впровадженню застосовування ефективних шляхів корекції порушень морфо-функціонального стану легень і тим самим усуненню ускладнень після перенесеної пневмонії.

Актуальність. Дослідження вказують на те, що різноманітність патогенетичних механізмів, які приймають участь у виникненні та перебігу пневмонії, потребують різних підходів до її лікування, вибору препаратів у відповідності з переважною наявністю того чи іншого типу порушень в легенях. Як правило, виникає потреба застосування антибіотиків, які, з одного боку, не є нешкідливими для організму, а з другого — не завжди ефективні в кожному конкретному випадку, що подовжує період видужання

або переводить процес у хронічну форму та сприяє розвитку пневмофіброзу.

Пошук механізмів гальмування процесів фіброзування є актуальним питанням сучасної пульмонології [10]. Тривалий час фіброз легеневої тканини вважався необоротним процесом, але в останні десятиріччя з'явилися докази щодо його регресу та попередження формування. На сьогодні відомо, що фосфоліпіди уповільнюють синтез колагену і підвищують активність колагенази [11]. Так як колаген допомагає заміщенню епітеліальної тканини сполучною, фосфоліпіди в ліпосомальній формі мають антифібротичний ефект [12], здатні пригнічувати фіброгенез та забезпечити елімінацію надлишкової фіброзної тканини. Отримані дані потребують подальшого вивчення. Принципово новим способом корекції легеневого фіброзу виглядає використання уридину - активатора мітохондріальних АТФ-залежних K^+ -каналів (мітоКАТФ). Проте його застосування для лікування пневмонії залишається значною мірою не вивченим.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:
Дисертаційна робота виконана в рамках наукової програми відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» (№ державної реєстрації 0119U103909).

Мета дослідження. Метою дослідження було з'ясування морфофункціональних особливостей розвитку пневморсклерозу при хронічній пневмонії (в клініці та експерименті) і пошук ефективних шляхів його лікування.

Згідно з метою були поставлені **завдання:**

1. Дослідити особливості зовнішнього дихання у щурів з експериментальною пневмонією (ЕП) на різних етапах розвитку захворювання.

2. Визначити ультраструктурні особливості розвитку ЕП і пневмосклерозу при розвитку цієї патології.

3. Вивчити зміни вентиляторної функції легень у пацієнтів з пневмонією та пневмосклерозом.

4. Провести електронномікроскопічне дослідження тканини легень людей (померлі та живі) з пневмосклерозом.

5. Встановити зміни зовнішнього дихання у пацієнтів з пневмонією та пневмосклерозом при лікуванні із застосуванням екзогенних фосфоліпідів.

6. Дослідити зміни зовнішнього дихання і ультраструктури тканини легень у щурів з ЕП (експериментальною пневмонією) на різних етапах розвитку захворювання при лікуванні із застосуванням екзогенних фосфоліпідів та при активації мітоКАТФ.

Об'єкт досліджень: Розвиток пневмосклерозу при хронічній та експериментальній пневмонії та механізми його формування.

Предмет досліджень: Порушення зовнішнього дихання, які відбуваються при формуванні пневмосклерозу в умовах розвитку пневмонії та при корекції цього процесу.

Методи дослідження: експериментальне моделювання пневмонії на щурах-самцях лінії Вістар, дослідження функції зовнішнього дихання у щурів та людей, електронна мікроскопія зразків легеневої тканини щурів та людей, що померли і в анамнезі мали хронічні пневмонії, оцінка отриманих результатів морфометричного дослідження легеневої тканини, статистичні методи аналізу числових даних.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі вперше було показано, відмінності впливу активатора мітоКАТФ (препарат уридин) на функцію зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії в залежності від строків початку його застосування. Показано, що застосування уридину на початку захворювання мало стимулюючий вплив, сприятливо впливало на енергетичний метаболізм та оксидантно-прооксидантну систему,

однак його введення в більш пізні терміни пригнічувало функції дихальної системи, що, певно, в подальшому могло би прогресувати.

Вперше показано, що застосування активатора мітоКАТФ здатне завадити формуванню ультраструктурних проявів пневмосклерозу незалежно від строку початку його застосування.

Продемонстровано, що використання фосфоліпідів позитивно впливало на ультраструктуру тканини легень, а отже і на функцію зовнішнього дихання та газообміну, відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання, кисневого ефекту дихального циклу та перешкоджало розвитку внутрішньоальвеолярного набряку легень, в нормувало стан мітохондріального апарату клітин та аеро-гематичного бар'єру. Встановлено, що препарат зменшує прояви пневмосклерозу, причому зниження інтенсивності проростання колагенових волокон може завдячувати або первинному зменшенню появи нових волокон, або вторинному зникненню колагенових волокон за рахунок компенсаторних механізмів і утворенню нативної легеневої тканини.

За результатами роботи встановлені основні підходи до використання засобів корекції легеневого фіброзу.

Практичне значення отриманих результатів. Результати, отримані в роботі, мають, як фундаментальне, так і практичне значення, оскільки розширює існуючі уявлення про механізми формування пневмофіброзу та вибір способу його корекції - екзогенні фосфоліпіди («ремонт» клітинних мембран) або уридин (активація мітоКАТФ).

Практична цінність даної роботи полягає у встановленні того факту, що обрання фосфоліпідів або уридину, як допоміжного лікарського засобу сприятиме підвищенню ефективності лікувального процесу, зменшенню невиправданих витрат та ризиків для пацієнтів, зниженню смертності та інвалідації, збільшенню очікуваної тривалості життя населення України.

Отримані результати можуть бути включені в лекційні курси з фізіології, патофізіології, фармакології та гістології у середніх спеціальних та вищих навчальних закладах.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем було проведено розробку основної наукової ідеї, аналіз літератури відповідно до теми дисертації, самостійне формулювання мети і завдань дослідження, постановка експериментів та інтерпретація отриманих результатів проводилась здобувачем особисто за участі керівника наукової роботи. Моделювання експериментальної пневмонії, підготовка біологічного матеріалу для морфометричного дослідження, кількісна обробка даних, підготовка наукової роботи до друку та написання всіх розділів дисертації проводились здобувачем особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідались на науково-практичній конференції з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 2019); XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. (Тернопіль, 2020), VIII національному конгресі патофізіологів України. Патологічна фізіологія - охороні здоров'я України, (Одеса, 2020-2021 р.); 83-ому всеукраїнському науковому медичному конгресі студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю), (Лиман, 2021); The 11th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects”, (Berlin, Germany, 2022); IV scientific and practical conference of students and young scientists with international participation «From experimental and clinical pathophysiology to the achievements of modern medicine and pharmacy» (Kharkiv, 2022); XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2022); V науково-

практичній internet-конференції з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція" (Харків, 2022); V науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації ", (Харків, 2023); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2023», (Полтава, 2023), а також на семінарах відділу гіпоксії Інститут фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України.

Публікації. За результатами дисертації було опубліковано 13 друкованих робіт: 3 статті у фахових наукових журналах, затверджених МОН України, у тому числі одна стаття у науковому виданні, віднесеному до четвертого квартилю відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank, дві – у журналах, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 10 тез доповідей на конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація представлена українською мовою на 157 сторінках, складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, матеріалів і основних методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку із 221 використаних джерел. Дисертація ілюстрована 31 рисунками і 2 таблицями.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасний погляд на механізми розвитку хронічного запалення легень та різних фенотипів пневмоній

1.1.1. Запалення та хронічна пневмонія

Запалення – один з найпоширеніших типових патологічних процесів, що лежить в основі великої кількості захворювань людини. Його сутністю є реакція організму на місцеве ушкодження, яка спрямована на ізоляцію та усунення ушкоджуючого фактора, а згодом - тканинну регенерацію. Така реакція розвивається переважно місцево – у вогнищі запалення. Це захисна реакція тканин організму, що регулюється збалансованою комбінацією про- та протизапальних медіаторів. Однак порушення цієї рівноваги може призвести до надмірного запалення, що призведе до пошкодження тканин [13].

Знання загальних закономірностей запального процесу дозволяє зрозуміти патогенез широкого кола запальних захворювань. У 2015 році дані дослідження «Global Burden of Disease» показали, що інфекції нижніх дихальних шляхів, включаючи пневмонію, були третьою найбільш поширеною причиною смерті у світі, поступаючись лише ішемічній хворобі серця та цереброваскулярним захворюванням [14]. Позалікарняна пневмонія залишається основною причиною смертності від інфекційних захворювань у всьому світі та пов'язана зі значним впливом на захворюваність та смертність, особливо у літніх групах, у яких дослідження пов'язали ризик смерті зі збільшенням віку [15]. У наш час, крім того, що пневмонія займає одне з провідних місць у структурі бронхо-легеневої патології, вона зберігає тенденцію до підвищення захворюваності [16].

Пневмонія – гостре інфекційне запалення легеневої тканини з переважним ураженням альвеол з розвитком в них запальної ексудації, а також включенням у запальний процес інтерстиціальної тканини легень.

Ураховуючи це, протягом останніх десятиліть медична громадськість світу та нашої країни відмовилась від терміну «хронічна пневмонія». Пневмонія, за якої неможливо досягти рентгенологічних ознак повного розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях до кінця четвертого тижня від початку захворювання інколи й на тлі покращення клінічної картини, називається «затяжною пневмонією» (пневмонія, що повільно розсмоктується) [17].

Вперше в медичну термінологію діагноз «пневмонія, що повільно розсмоктується» (затяжна пневмонія) у 1943 році ввів J.V.Amberson [18].

Етіологія процесів ініціації та подальшого прогресування затяжного перебігу пневмонії може бути як інфекційною, так і неінфекційною.

Неінфекційні запальні процеси у легенях зазвичай називають «пневмоніт», а у разі переважного ураження респіраторних відділів легень – «альвеоліт». Якщо ж до асептичного запального процесу приєднується бактеріальна, вірусно-бактеріальна або грибкава інфекція, то правомочним стає термін «пневмонія».

На практиці пневмонією називають будь-який стан, що супроводжується респіраторною симптоматикою і наявністю інфільтратів у легенях, а хронічною пневмонією називають ту, рентгенологічні ознаки якої зберігаються протягом чотирьох та більше тижнів.

1.1.2. Механізми розвитку фіброзу

Пневмофіброз – патологічний стан, що характеризується замісним розростанням сполучної тканини в паренхімі та стромі легень. Проявляється групою клінічних та рентгенологічних синдромів – ущільнення легеневої тканини, мукоцільярної неспроможності, дихальної недостатності, легеневої гіпертензії та хронічного легеневого серця.

Оскільки легеневий фіброз не є самостійною нозологічною одиницею, а

лише наслідком різноманітних за етіологією та патогенезом захворювань, здебільшого фігурує в клінічному діагнозі хронічних неспецифічних захворювань легень, тому підлягає вивченню в контексті основних нозологічних форм.

Механізми, що лежать в основі виникнення фіброзу до кінця не з'ясовані. Як правило, в основі виникнення пневмофіброзу лежить посилення фібробластичних процесів, які виражаються зростанням колагенуутворення [19]. При цьому руйнуються спеціалізовані морфофункціональні елементи паренхіми легень з порушенням їх структури, виникають проблеми з кровотоком та лімфообігом. Згодом виникають порушення вентиляції та ускладнення основного захворювання.

Вважають, що появу і подальше прогресування легеневого фіброзу можна віднести до репаративних процесів після повторних ушкоджень альвеолярних епітеліальних клітин (АЕК) у відповідь на різні подразники, в тому числі на ушкодження [20, 21]. Ці клітини є важливою групою клітин у паренхімі легень, які відповідають за багато аспектів регуляції запалення. Вони мають два підтипи: АЕК типу I (АЕК1) і АЕК типу II (АЕК2), що виконують різні функції. АЕК1 утворюють простий плоский шар, який зазвичай оточує альвеолярний повітряний простір і бере участь у процесі газообміну. В той же час роль АЕК2 більш складна. Вони можуть виробляти сурфактант (СФ) - білково-ліпідний секрет, який знижує сили поверхневого натягу, що діють на альвеоли. Клітини АЕК2 також служать епітеліальними клітинами-попередниками, які здатні диференціюватися в клітини АЕК1. Втрата функції або зменшення кількості альвеолярних епітеліальних клітин може призвести до неправильного відновлення легеневої паренхіми, що може призвести до фіброзу [22].

При пошкодженні АЕК можуть виділяти різні цитокіни, такі як трансформуючий фактор росту- β 1 (TGF- β 1), фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) і тромбоцитарний фактор росту (PDGF) [23, 24, 25]. Ці цитокіни можуть сприяти накопиченню фібробластів кількома шляхами, наприклад, легенева

епітеліально-мезенхімальна трансформація (EMT), проліферація мезенхімальних клітин та рекрутування циклічних фібробластів. Останні дослідження показали тісний взаємозв'язок між EMT та розвитком і прогресуванням легеневого фіброзу [26]. У відповідь на різні подразники АЕК можуть перетворюватися на легеневі фібробласти. Як кількість легневих фібробластів збільшується, ступінь легеневого фіброзу також збільшується [27]. Попередні дослідження показують, що TGF- β 1 є ключовим цитокіном в індукції EMT.

На сьогоднішній день показано, що більшість членів сімейства IL-17 продукуються численними типами клітин; вони беруть участь у широкому спектрі запальних захворювань, включаючи астму, пневмоніт та фіброз легень [28]. Ці цитокіни діють на ендотеліальні та епітеліальні мезенхімальні лінії та імуніцити, індукуючи секрецію цитокінів та хемокінів, таких як фактор, що стимулює колонії гранулоцитів-макрофагів (GM-CSF), ФНП- α , IL-1 β та IL-18 [29]; виконують ключову функцію в міграції та диференціювання нейтрофілів у легенях [30]; та сприяють ремоделюванню дихальних шляхів, сприяючи виробленню фібробластами профібротичних медіаторів IL-6 та IL-11 [31, 32, 33]. Прототипічний член сімейства IL-17 - IL-17A відіграє ключову роль у різних запальних станах, сприяючи експресії запальних факторів, включаючи цитокіни, хемокіни, матриксні металопротеїнази та білки гострої фази. Надекспресія або аномальна активність IL-17A при патологічних станах можуть спричинити легневий фіброз [34]. IL-17B – менш вивчений представник сімейства IL-17.

Нещодавнє дослідження показало, що IL-17B індукує вироблення прозапальних цитокінів, індукуючи нижчестоящі сигнальні молекули через рецептор А IL-17 (IL-17RA) і рецептор В IL-17 (IL-17RB), які сприяють диференціювання клітин Th17 або рекрутування та активація для стимулювання прогресування фіброзу легень, спричиненого блеоміцином. Було продемонстровано, що IL-17E відіграє аналогічну та вирішальну роль у прискоренні легеневого фіброзу, індукованого блеоміцином.

Повідомлялося, що IL-17C та D відіграють ключову роль у запальних патологіях, включаючи запалення легень; однак прямих доказів їхньої ролі в ідіопатичному легеневому фіброзі (ЛФ) мало [35].

На додаток до цитокінової відповіді, реакція легень на пошкодження включає стимулювання міофібробластів, які при активації слугують первинною клітиною, що продукує колаген. Це призводить до масового відкладення колагену і в подальшому впливає на нормальну структуру та функцію легеневої тканини [36].

Регуляція активації та проліферації міофібробластів є складною процедурою, яка зараз досліджується. Відомо, що існує багато факторів, що сприяють їх диференціюванню, зокрема TGF- β 1 через мікроРНК-133a [37] або через кіназу сімейства Src [38].

З'являються дані, що зміни у МХ є критично важливим фактором при багатьох захворюваннях легень, що здатні викликати фіброз. МХ утворюють взаємозв'язані мережі, які швидко та безперервно змінюють свій розмір, щоб задовольняти потреби клітинного метаболізму. Зміни у МХ можуть приводити до мітохондріальної дисфункції, збільшенню продукції активних форм кисню (АФК), зниженню продукції АТФ та часто викликають внутрішній апоптоз.

Загальновизнано, що при легеневому фіброзі у фібробластах підвищується аеробний гліколіз [39, 40]. Також спостерігаються зміни, особливо в макрофагах легень, в окисленні жирних кислот [41]. Це сприяє профібротичній поляризації.

Хоча більша кількість досліджень була проведена на трьох основних типах клітин (АЕК, макрофагах легень та фібробластах) у розвиток фіброзу можливий вклад інших клітин, таких як ендотеліальні клітини судин, гладком'язові клітини та фіброцити [42].

Захист АЕК, інгібування ЕМТ, послаблення диференціювання міофібробластів і обмеження відкладення колагену мають вирішальне значення для уповільнення прогресування легеневого фіброзу [43, 44, 45].

Окислювальний стрес також є однією з причин, що може грати важливу роль у формуванні та прогресуванні легеневого фіброзу. Окислювальний стрес – це напружений стан через дисбаланс між окислювальною та антиокислювальною системами [46]. Коли в організмі надлишкова кількість АФК або недостатня кількість антиоксидантів, в тканинах або клітинах буде наявно більше АФК, що може викликати окислювальний стрес, який приводить до ушкоджень тканин або клітин [47]. Окислювальний стрес сприяє некрозу АЕК, індуюючи апоптоз епітеліальних клітин, регулюючи експресію цитокінів та беручи участь в EMT [48, 49, 50]. Більш того, специфічне окисне ушкодження фібробластів легень може затримувати прогресування пневмофіброзу [51].

Хоча сучасні методи лікування фіброзних захворювань як правило націлені на запальну реакцію, оскільки провідною причиною фіброзу є саме запалення [52], накопичуються докази того, що механізми, які керують фіброгенезом, відрізняються від механізмів, які регулюють запалення.

На жаль, патогенез легеневого фіброзу ще недостатньо вивчений і відсутні ефективні терапевтичні засоби його лікування [53], тому важливо з'ясувати патогенез пневмосклерозу та визначити шляхи медикаментозної корекції.

1.1.3. Пневмонія та її відомі фенотипи

Серед всіх захворювань легень пневмонія посідає одне з перших місць. За статистикою поширеність тільки позалікарняної пневмонії у світі становить 150-1400 випадків на 100 тисяч населення [54]. Не дивлячись на великі успіхи розвитку медицини та фармації у практичній роботі лікаря спостерігаються випадки неправильної діагностики та неадекватного лікування хворих на цю патологію [55]. Це зумовлює високі показники інвалідності й смертності, а також великі економічні втрати.

У перебігу пневмоній знаходять віддзеркалення ті ж процеси, які характерні для будь-якого запалення, проте через особливість анатомічної структури легеневої тканини вони набувають своєрідного перебігу.

В багатьох країнах світу використовують класифікацію, що враховує умови виникнення захворювання, особливості інфікування тканини легень, а також стан імунної реактивності організму хворого. Це дозволяє з досить високим ступенем вірогідності передбачити можливого збудника захворювання. За цією класифікацією виділяють такі види пневмонії: - негоспітальна (позалікарняна, розповсюджена, амбулаторна), нозокоміальна (госпітальна), аспіраційна та пневмонія в осіб з тяжкими порушеннями імунітету (вроджений імунодефіцит, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія) [56]. Такі пневмонії мають свої патоморфологічні та клінічні особливості. Їх перебіг характеризується різною тривалістю запального процесу.

При пневмонії одужання настає в терміни до 4 тижнів. Клінічними критеріями одужання прийнято вважати нормалізацію самопочуття і стану хворого, зникнення фізикальних і рентгенологічних ознак запалення, нормалізацію показників крові. Однак часто динаміка клінічних ознак одужання не узгоджується з рентгенологічною картиною легень. Для відновлення структури легеневої тканини може знадобитися від 3 тижнів до 6 міс. Затяжний перебіг пневмонії характеризується відсутністю нормалізації клініко-рентгенологічної картини протягом 4 тижнів.

Для визначення хронічного хворобливого процесу в легенях Baule в 1810 році ввів в медичну практику поняття «хронічна пневмонія». Чисельні морфологічні дослідження Давидовського І.В. (1937), Хазанова О.Т. (1947), Вайля С.С. (1957), а пізніше Струкова А.І., Колодової І.М. (1970) та Єсипової І.К. (1978) показали, що клінічні та етіопатогенетичні різні захворювання мають спільні морфологічні риси, які виражаються стереотипною реакцією елементів легеневої тканини на різні пошкоджуючі фактори (запалення, карніфікація, пневмосклероз, емфізема та ін.) [57].

1.1.4. Аспіраційна пневмонія

У відповідності до сучасної класифікації аспіраційну пневмонію (АП) виділяють в окремий клас. Даний термін не є ідеально точним, ведеться дискусія про доцільність його використання. Через те, що анаероби є

найбільш частими причинними факторами АП деякі вчені пропонують назву «анаеробна пневмонія» [58], хоча в її генезі можуть бути задіяні і аеробні мікроорганізми [59].

Мікробіологічна етіологія АП може залежати від різних факторів. Наприклад, на тип збудника позалікарняної пневмонії можуть впливати шкідливі звички, а саме тютюнопаління та зловживання алкоголем, вік та такі супутні захворювання, як ХОЗЛ, цукровий діабет, ниркова недостатність, захворювання печінки та неврологічні захворювання [60, 61]. Хронічна та часта аспірація сприяє розвитку пневмонії через оголення епітелію та збільшення пула бактерій в легенях [62].

Справжню захворюваність АП важко оцінити через те, що багато випадків позалікарняної пневмонії або нозокоміальної пневмонії, можливо, є результатом недиагностованої аспірації. Однак в деяких дослідженнях передбачається, що АП може бути причиною приблизно 5–15% випадків негоспітальної пневмонії [63]. Teramoto та ін. виявили, що загальна поширеність аспіраційної пневмонії серед хворих з діагнозом пневмонія часто сягає 60% [64]. Смертність хворих АП вище у порівнянні з неаспіраційною пневмонією [65].

В більшості випадків ураження легені виникає через аспірацію ротоглоткового вмісту. Найбільший ризик розвитку такої пневмонії у пацієнтів з ковтальною дисфункцією, гастроєзофагальним рефлюксом, неврологічними захворюваннями, а також механічним (посттравматичним) впливом або пов'язаний з застосуванням медичних пристроїв (трахеостомія, ендотрахеальна або назогастральна трубка, черезшкірна живильна трубка).

Однак не кожна аспірація веде до розвитку пневмонії. Ще донедавна паренхіма легень вважалася стерильним середовищем. Проте сучасні дослідження мікробіоти нижніх дихальних шляхів піддають сумніву цю концепцію. Так, у паренхімі легень за допомогою геномних методів виявлені складні таксономічні ландшафти мікроорганізмів, які, вірогідно, чутливі до ендогенних механізмів регуляції.

Стабільність мікробіому легень забезпечується механізмами імміграції (мікроаспірації) та елімінації (мукоциліарного кліренсу та кашлю). Між імміграцією та елімінацією, вірогідно, існують механізми регуляції за типом зворотного зв'язку: збільшення бактеріального росту призводить до посилення мукоциліарного кліренсу та кашлю. Порушення цих механізмів на фоні, наприклад, запалення може призводити до посилення мікробіологічного росту та розвитку пневмонії [66].

Виникнення пневмонії залежить від числа бактерій, які досягають термінальних бронхіол, вірулентності бактерій, а також захисту нижніх дихальних шляхів. Статус захисної системи визначає чи будуть мікроорганізми розмножуватись та викликати пневмонію, або будуть винищені факторами захисту. Отже, для розвитку АП необхідні дві умови: порушення місцевих факторів захисту дихальних шляхів (закриття глотки, кашльового рефлексу, активного мукоциліарного кліренсу та ін.) та патологічний характер аспіраційного матеріалу (висока кислотність, велика кількість мікроорганізмів, великий об'єм матеріалу та ін.).

Виділяють такі групи клінічно значимої аспірації [67]: 1. Аспірація сторонніх тіл або густих рідин, що призводить до обтурації дихальних шляхів. 2. Аспірація кислого шлункового вмісту, що призводить до розвитку пневмоніту або гострого респіраторного дистрес-синдрому. 3. Аспірація інфікованого матеріалу, що призводить до розвитку пневмонії чи абсцесу легенів. 4. Аспірація при утопленні.

Без бактеріологічного дослідження неможливо зрозуміти патофізіологію АП. Дуже важливо відрізнити асептичний аспіраційний пневмоніт, при якому ушкодження легеневої тканини викликано кислим шлунковим вмістом, а не бактеріями, від бактеріальної АП. Крім того, різна частота, об'єм та розмір частинок приводить до широкого спектру змін, які аналогічні патофізіології гострого респіраторного дистрес синдрому.

Механізми розвитку АП можна пояснити як поєднання факторів ризику, які змінюють функцію ковтання, викликають аспірацію та передують

бактеріальній колонізації ротоглотки [68]. Патологічні зміни виникають, коли нормальні захисні механізми, тобто мукоцільарний транспорт та альвеолярні макрофаги, які беруть участь в очищенні від мікроаспірації, не працюють у людини, яка має схильність. Попадання аспірата з мікроорганізмами загальної флори з ротоглотки та стравохода в бронхи та альвеолярний простір запускають продукцію прозапальних цитокінів, TNF- α та інтерлейкинів [69].

Аспіраційні синдроми визнані незалежним фактором ризику наступного розвитку гострого респіраторного дистрес синдрому [70, 71]. Макрофаги, альвеолярні клітини, імунні ефекторні клітини та нейтрофіли, а також тромбоцити та моноцити мають вирішальне значення для захисту легень та грають провідну роль в гострому пошкодженні легень, яке викликане аспіраційними синдромами [72].

При АП спостерігається порушення функції клітин респіраторного відділу, а відтак, обумовлене цим порушення вентиляції легень, газообміну, проникності легеневих капілярів, порушення цитоплазматичних мембран ендотеліальних та епітеліальних клітин різного ступеня виразності, що в кінцевому результаті позначається на функції дихання з порушенням постачання організму киснем [73]. Достатнє функціонування системи газообміну включає в себе адекватне дихання, легеневий газообмін, гемоциркуляцію та повноцінне тканинне дихання.

Вважають, що зміни інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) відіграють роль одного з основних механізмів, які відповідають за зміни в морфологічній структурі клітин легеневої тканини [74]. Дані про зміни ПОЛ можуть виступати підґрунтям такого припущення: наявність та інтенсивність структурних змін в біологічних тканинах (зокрема в тканині легень) та тканинних бар'єрах при різних впливах має корелювати з інтенсивністю процесів ПОЛ. З іншого боку, відомо, що вільні радикали, включаючи і активні форми кисню, що є вторинними месенджерами в клітинах, впливають на накопичення інших посередників, а саме циклічних

нуклеотидів, з яких цГМФ може сприяти підвищенню проникності мембран, а цАМФ - рентгенологічній стабілізації. Існують дані, що будь-який вплив на аденілатциклазну систему, зокрема безпосередньо на активність аденілатциклази, яка прискорює біосинтез цАМФ, може брати участь у формуванні морфофункціональних змін у тканині легень при гіпоксії різного генезу [75].

Відомо, що при даному фенотипі пневмонії на початку захворювання характерною особливістю є некроз і десквамація альвеолярного епітелію, що призводить до утворення у порожнині альвеол гомогенних плівок типу гіалінових мембран. Досить часто деструкція аеро-гематичного бар'єру (АГБ) супроводжується виходом в альвеоли не тільки клітинного вмісту, плазми крові, але і значної кількості еритроцитів та накопиченням великої кількості білкової набрякової рідини в інтерстиціальній тканині та дистальних відділах легень [76, 77]. З часом це призводить до внутрішньоальвеолярного набряку, що може проявлятися у розвитку локального підендотеліального набряку, який призводить до відшарування ендотеліальної вистілки альвеол, тотального набряку АГБ; набряканням та просвітленням матриксу ендотеліоцитів та їх вакуолізацією; значним перинуклеарним набряком. В цей же час можна спостерігати порушення енергетичного метаболізму в легенях у вигляді дезорганізації внутрішньоклітинних структур, особливо МХ: спостерігається їх набухання, розплавлення крист, вакуолізація, порушення цілісності МХ мембран. Також збільшується кількість лізосом, особливо вторинних, які розташовуються щільно біля МХ, що свідчить про посилення дегенеративних процесів в МХ та напружене, менш економічне їх функціонування відносно енергозабезпечення тканин організму. Одночасно з цим, як компенсаторна реакція у відповідь на гіпоксичний стан задля адекватного киснезабезпечення, спостерігається збільшення числа МХ [78, 79, 80].

Концептуально збільшення проникності судин легень може відбуватись через руйнування ендотеліальних сполучень або загибель ендотеліальних

клітин. Активація ендотеліальних клітин призводить до утворення медіаторів, таких як ангіопетін-2, та накопичення лейкоцитів, а також може призводити до взаємодії нейтрофілів та тромбоцитів. Агрегати нейтрофілів та тромбоцитів, можливо, грають синергетичну роль у збільшенні проникності судин легень для білка [81, 82]. Міграція та активація нейтрофілів в легенях призводить до наступної дегрануляції та вивільненню токсичних медіаторів, таких як протеази, активні форми кисню та азота, прозапальні цитокіни та прокоагулянтні молекули [83, 84]. Це викликає дифузну запальну реакцію, інактивацію легеневого СФ та зниження податливості легень. Звертає на себе увагу практично повна відсутність СФ будь-якого виду, і лише з прогресією захворювання відмічається поява незначної його кількості у порожнині альвеол при збереженні повного або майже повного запусівання ламелярних тілець у пневмоцитах II типу, що вказує на запізнення процесів секреції СФ по відношенню до їх ескреції.

1.1.5. Пневмонії зі схильністю до хронізації

За відсутності або при недостатній фармакологічній корекції гострий процес може набувати рис хронізації, що за сучасною класифікацією називається затяжною пневмонією. Такий пневмонічний процес не розв'язується протягом 4-6 тижнів від початку хвороби. Серед факторів, що призводять до розвитку цього патологічного процесу можна виділити: тяжкі форми пневмонії у дітей раннього віку та літніх людей; пізня діагностика; неадекватна терапія; вірусна та бактеріальна суперінфекція; тяжкий преморбідний фон (пацієнти з екологічно неблагополучних районів, недоношені діти, гіпотрофіки, люди з алергією, імунодефіцитними станами).

Затяжна пневмонія може бути первинно- і вторинно-сегментарною. Первинно-сегментарна пневмонія має відносно нетяжкий перебіг, на відміну від вторинно-сегментарної, яка характеризується тяжким перебігом із рецидивами та повільним одужанням [85]. Нерідко вона супроводжується розвитком пневмосклерозу.

Виявлення та уточнення особливостей розвитку структурних змін при пневмосклерозі має сприяти підвищенню ефективності шляхів корекції порушень морфофункціонального стану легень і тим самим усуненню ускладнень після перенесеної пневмонії [86].

Діагностується така нозологічна форма, в основному, за допомогою рентгенографії сегментарних уражень легень при недостатніх фізикальних даних. А лікування базується на тих самих принципах, що й при гострій пневмонії – антибіотикотерапія в оптимальній дозі з урахуванням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків.

1.2. Патогенетичні механізми формування пневмосклерозу

1.2.1. Морфофункціональні особливості пневмосклерозу

Пневмосклероз – це гетерогенна група хронічних, прогресуючих і невиліковних інтерстиціальних захворювань легень, що характеризуються утворенням рубця та незворотнім руйнуванням легеневої паренхіми [21, 87, 88] і супроводжується порушеннями еластичності та газообміну в патологічно змінених ділянках. Заміщення і розростання сполучної тканини викликає деформацію бронхіального дерева та ущільнення тканини. При розповсюджених процесах легені зменшуються в об'ємі, а обсяг повітря в них знижується. У медичній літературі, як синонім слова «пневмосклероз», можна зустріти іншу назву цієї патології — «пневмофіброз».

Пневмосклероз відноситься до групи хронічних, незворотних і часто смертельних інтерстиціальних захворювань легень, які виникають переважно у людей середнього та похилого віку [89] за відсутності або при недостатній фармакологічній корекції запальних процесів у легенях. Зрештою це призводить до небезпечних для життя структурних та функціональних змін у легеневій тканині [90].

Існує думка, що легеневий фіброз виникає через недостатню регенерацію альвеолярного епітелію легень та аномальну реакцію загоєння

ран [91].

При нормальному відновленні пошкодження легень активовані стромальні фібробласти/міофібробласти відкладають позаклітинний матрикс, що складається в основному з фібрилярного колагену та фібронектину, щоб утворити тимчасовий матрикс для сприяння проліферації та диференціації клітин-попередників АЕК2 для регенерації пошкоджених і оголених клітин епітелію [92]. Навпаки, невдача нормальної реепітелізації внаслідок хронічної травми та/або старіння може виснажити механізми регенерації епітелію, що призведе до аномальної мезенхімальної активації. З іншого боку, аномально активована мезенхіма може обмежити здатність епітелію регенерувати пошкоджену альвеолу.

1.2.2. Моделі патологічного легеневого фіброзу

Для оцінки підозрюваного легеневого фіброзу проводиться біопсія легеневої тканини з її подальшим гістологічним дослідженням. Механізм розвитку пневмосклерозу визначається його першопричинами. Існує 3 відмінних патологічних моделі легеневого фіброзу: звичайна інтерстиціальна пневмонія, фіброзна неспецифічна інтерстиціальна пневмонія та фіброз дихальних шляхів. Їх морфологічні відмінності базуються на розподілі фіброзу (дифузний або плямистий) та анатомічному розташуванні.

Відомі різноманітні патогенні механізми для розвитку картини фіброзу звичайної інтерстиціальної пневмонії, причинами якої можуть бути інфекції, аутоімунні захворювання, інгаляційні ураження (в т.ч. куріння та аспірація), запалення, оксидантний стрес і аномальний каскад цитокінів та хемокінів. Модель є особливою, оскільки ділянки фіброзу (субплевральні та парасептальні) чергуються з безпосередньо абсолютно нормальними ділянками (фіброз розташовується у вигляді вогнищ фібробластів на межі розділу щільного фіброзу та нормальної легені). Будь-яка правдоподібна гіпотеза повинна мати можливість пояснити ці спостереження. Леслі висунув інтригуючу гіпотезу про те, що ця модель фіброзу спричинена

рецидивуючими тракційними ушкодженням периферичних альвеол при старінні легеневої тканини [93].

Модель фіброзної неспецифічної інтерстиціальної пневмонії є відповіддю на процес системного захворювання та тісно пов'язана з кровотоком, на відміну від інгаляційного впливу або анатомічних структур. Це патологічний процес захворювання охоплює кожен квадратний сантиметр легеневої паренхіми. Той факт, що захворювання сполучної тканини є найпоширенішою етіологією (хронічний гіперчутливий пневмоніт, інфекційні хвороби легень, імунодефіцитні захворювання, лікована гостра травма легень, інтерстиціальний фіброз, пов'язаний з палінням, ідіопатична фіброзна неспецифічна інтерстиціальна пневмонія), з якою співвідноситься ця патологічна картина, підтверджує цю гіпотезу.

Багато авторів вважають, що ідіопатична неспецифічна інтерстиціальна пневмонія насправді представляє собою ще не повністю з'ясовану форму аутоімунного захворювання [94]. Це призвело до пропозиції терміну інтерстиціальна пневмонія з аутоімунними особливостями (ІРАФ), який був запропонований як складова для подальших досліджень пацієнтів з інтерстиціальною пневмонією та іншими аутоімунними захворюваннями, які наразі не відповідають визнаним критеріям для конкретного захворювання сполучної тканини [95].

Якщо причину не встановлено, пацієнтам ставиться діагноз ідіопатичної інтерстиціальної пневмонії (ІІП) з переважним фенотипом інтерстиціального фіброзу. Найбільш поширеним типом ІІП є ІЛФ [53]. Щодо механізмів розвитку, які лежать в основі ІЛФ накопичуються дані, що це відбувається в результаті аномального загоєння ран після альвеолярних ушкоджень, що повторюються, що супроводжується хронічним запаленням, пов'язаним з різними типами запальних клітин [88, 96]. Додатковими критичними механізмами, пов'язаними з прогресуванням ІЛФ, є пошкодження та апоптоз альвеолярних епітеліальних клітин, а також проліферація та диференціювання фібробластів, що секретують позаклітинний матрикс [97].

Третя модель патологічного фіброзу – це фіброз дихальних шляхів. Причинні фактори цієї моделі до сих пір є предметом дискусій. Такий вид фіброзу викликають хронічний гіперчутливий пневмоніт, хронічні аспірації, захворювання сполучної тканини, куріння та інші види вдихання патологічних речовин [98]. Гістологічно він характеризується фіброзом дихальних шляхів, локалізованим перибронхіолярним інтерстиціальним легеневим фіброзом і помірним лімфоцитарним альвеолітом у бронхоальвеолярному лаважі. Досі ведуться сперечання про те, чи є такий фіброз справжнім окремим підтипом ідіопатичної інтерстиціальної пневмонії або атиповим проявом інших форм інтерстиціальної пневмонії [99].

Для пояснення походження фіброзу кардинальне значення має вивчення тих факторів, які сприяють переходу гострого процесу в хронічний. Ці питання складають сутність патогенеза хронізації процесу. При цьому необхідно виділяти фактори, що передують або виникають під час гострого запального процесу. До таких патогенетичних факторів відносяться наступні: анатомічні та функціональні зміни бронхо-легеневого апарату та патологія верхніх дихальних шляхів, зниження місцевих захисних факторів, зниження системних механізмів неспецифічного та імунологічного захисту, розвиток аутоімунних процесів.

В патогенезі хронізації запального процесу приймають участь і інші фактори: токсемія та гіпоксемія, порушення мікроциркуляції в зоні запалення, зниження глюкокортикоїдної та підвищення мінералокортикоїдної функції кори надниркових залоз [100, 101].

Актуальними залишаються питання ролі молекулярних посередників імунних реакцій — сурфактантної системи, інтерлейкінів та локального бронхо-альвеолярного захисту у формуванні сприятливих умов для затяжного розсмоктування пневмонічного інфільтрату. Деякими дослідженнями було доведено, що затяжний перебіг негоспітальної пневмонії, порівняно із звичайним, супроводжується змінами імунної відповіді. Це проявляється зниженням рівнів Т-лімфоцитів хелперів,

активованих Т- і В-лімфоцитів, збільшенням Т-супресорів; зменшенням рівнів ІЛ-2, ІЛ-4, ІFN- γ , при збільшенні показників ІЛ-1 β , TNF- α та ІЛ-6 в сироватці крові. Формування та подальше прогресування затяжного перебігу негоспітальної пневмонії характеризується зниженням поверхневоактивної фракції системи СФ легень, різким збільшенням рівнів ІЛ-6 у бронхо-альвеолярному вмісті та кількості CD95+. Первинними ознаками пролонгації перебігу негоспітальної пневмонії є достовірний дефіцит секреторного імуноглобуліну А та лізоциму в бронхо-альвеолярному вмісті, що підтверджує розлади локального захисного бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів [102, 103].

Перелічені вище зміни створюють передумови до функціональних та незворотних морфологічних механізмів розвитку затяжного перебігу пневмонії, що проявляються прогресуючим розростанням сполучної тканини легень, поглибленням блоку гемомікроциркуляторного русла, глибоким арегеногенаторним порушенням стінки альвеол із розвитком дистрофії та некрозу, різкою проліферацією макрофагів та інфільтрацією ними стінки альвеол, інтерстицію та сполучної тканини, на відміну від звичайного перебігу патології [104].

1.3 Деякі підходи до лікування пневмонії та пневмосклерозу.

1.3.1. Сучасні напрямки лікування пневмонії

Серед актуальних проблем сучасної медицини слід виділити лікування хворих з захворюваннями органів дихання. Пневмонія займає одне з головних місць серед усіх видів легеневої патології у стаціонарах загальної лікувальної мережі. Це також провідна причина смертності від інфекційних захворювань серед усіх вікових груп у всьому світі [105, 106].

В останні роки спостерігається стійке зростання кількості госпіталізацій, в тому числі у відділення інтенсивної терапії з приводу позагоспітальної пневмонії, особливо у літніх людей [107].

Належна діагностика пневмонії та ідентифікація збудника має

вирішальне значення для призначення відповідного та своєчасного лікування, в тому числі для раціонального використання протимікробних препаратів у пацієнтів з пневмонією. Однак у більшості пацієнтів визначення причини хвороби є утрудненим, особливо у пацієнтів із супутньою хронічною патологією, у тих, хто раніше отримував антибактеріальну терапію, а також у тих, хто потребував штучної вентиляції легень. Своєчасне та адекватне антимікробне лікування має вирішальне значення для досягнення найкращих результатів у пацієнтів з тяжкою пневмонією та є ключовим напрямком міжнародних рекомендацій щодо лікування пневмонії [108, 109, 110].

Антимікробна терапія від початку лікування пневмонії має емпіричний характер, хоча бактеріоскопія мокротиння із фарбуванням за Грамом дає змогу більш точно вибрати антимікробний препарат. Після визначення збудника лікування коригують.

Емпіричну антибіотикотерапію необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо у тих пацієнтів, які потребують госпіталізації. Абсолютно неприйнятне зволікання з терміновим призначенням антибіотиків особам із тяжким перебігом захворювання через відсутність результатів бактеріоскопії та посіву мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика зумовлює значне підвищення ризику смерті таких хворих.

Пневмонія з невиявленим інфекційним агентом припускає лікування, спрямоване на пригнічення типових збудників, що слід починати одразу після отримання матеріалу для посіву. Якщо бактеріоскопія фарбованого за Грамом мазка не інформативна, антибіотик вибирають залежно від виду пневмонії та передбачуваного збудника.

Патогенетичне лікування хворих на пневмонію слід спрямовувати на: покращення дренажної функції бронхів за допомогою відхаркувальних засобів і муколітиків; нормалізацію тонуусу бронхолегеневих м'язів; корекцію імунної системи та корекцію мембранних процесів в альвеолоцитах.

Комплексне лікування тяжких пневмоній включає імунозамісну терапію, дезінтоксикаційну терапію, корекцію мікроциркуляторних порушень, корекцію диспротеїнемій, кисневу терапію, кортикостероїдну терапію, бронхолітичну терапію, антиоксиданту терапію та антиферментні препарати.

При розвитку на тлі пневмонії легеневої та серцевої недостатності показана оксигенотерапія (інгаляції 40-50% кисневої суміші). Для усунення альвеолярної гіпоксії та гіперкапнії застосовують штучну вентиляцію легень.

Важливе місце в лікуванні пневмонії посідає фізіотерапія. На ділянку грудної клітки призначають електричне поле ультрависокої частоти, ультрафіолетове опромінення, електрофорез та короткохвильову діаметрію, а також дихальну гімнастику.

1.3.2. Останні відомості про лікування пневмофіброзу

Незважаючи на тривалу історію вивчення та гарне висвітлення проблеми лікування пневмофіброзу у науковій літературі, ефективні терапевтичні підходи до лікування фіброзу легень на сьогодні відсутні [86].

Запалення вважається однією з провідних причин, що призводить до фіброзу [52]. При формуванні фіброзу еластичність і розтяжність легеневої тканини знижується, порушується дихальна функція й ускладнюється доступ кисню через стінки альвеол легенів до кровоносних судин.

Фіброз легенів не піддається лікуванню, тому що рубцювання легеневої тканини є незворотним. Але при своєчасному діагностуванні фіброз легенів можна уповільнити, а іноді навіть зупинити розвиток цієї хвороби.

Оскільки нові стратегії лікування продовжують розвиватися, клітинна терапія стала перспективним варіантом виліковування для низки захворювань [111].

Лікування на основі стовбурових клітин є новим підходом до терапії хронічних неспецифічних захворювань легень і дегенеративних захворювань дихальних шляхів. Мезенхімальні стовбурові клітини ефективно зменшують запалення дихальних шляхів і відновлюють альвеоли.

Хоча стовбурові клітини мають корисні ефекти, їхнє клінічне застосування стикається з багатьма проблемами, включаючи трудомісткість, високу вартість та проблеми безпеки. Існують побоювання щодо стабільності клітин, оскільки стовбурові клітини і клітини-попередники піддаються трансформації під час тривалого культивування клітин *in vitro*. Можливість нестабільності клітин також підвищує онкогенний та імуногенний ризик. Крім того, продукти клітинної терапії необхідно ретельно зберігати та обробляти перед клінічним застосуванням.

Одним із життєздатних способів пом'якшення цих побоювань щодо безпеки при збереженні терапевтичних переваг клітин було б використання секретома або кондиціонованих середовищ замість справжніх клітин. Накопичені дані вказують на те, що регенеративна здатність дорослих стовбурових клітин насамперед пов'язана з їхньою паракринною активністю, яка здійснюється через ці виділення [112].

Що стосується медикаментозного лікування, то на сьогоднішній день існує лише два препарати схвалених Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA - Food and Drug Administration): пірфенідон та нінтеданіб. Їх застосування пов'язано зі значним уповільненням респіраторних порушень при ідіопатичному легеневому фіброзі і, можливо, зі збільшенням виживання [113, 114]. Також накопичуються дані про використання цих антифіброзних препаратів при фіброзі легень, який не класифікується як ІЛФ [115, 116, 117].

Однак ці препарати є паліативними та просто затримують прогресування захворювання [21, 118, 119, 120, 121, 122]. Вони не зупиняють і не звертають назад уже існуючий фіброз. З часом пацієнти помирають від дихальної недостатності під час гострого загострення або від ускладнень інших супутніх патологій, таких як серцево-судинні захворювання, рак легень або тромбоемболія [123, 124].

Нінтеданіб є інгібітором тирозинкінази, мішенню якого є рецептори PDGF, FGF та VEGF.

В дослідженнях *in vitro* показано, що нінтеданіб пригнічує багато процесів формування легеневого фіброза, такі як проліферація, міграція та диференціація фібробластів, а також продукція та депозиція екстрацелюлярного матриксу [125, 126]. На тваринних моделях легеневого фіброза виявлено, що при терапії нінтеданібом зменшується виразність запалення та утворення фіброза, незалежно від причин їх розвитку [127], а також відновлюється порушена легенева мікросудинна архітектоніка [128].

Також у нещодавно представлених роботах продемонстровано і *in vitro*, і *in vivo*, що нінтеданіб інгібує поляризацію M2_макрофагів, які відіграють важливу роль у розвитку фіброзу легень [129].

Пірфенідон представляє собою плейотропну піридинову сполуку, що сприяє покращенню фіброзу, запальної реакції та реакції на окислювальний стрес [130]. Однак точні механізми, за допомогою яких пірфенідон пригнічує фіброз легень, досі не зрозумілі.

Цей препарат інгібує проліферацію фібробластів та синтез колагену, втручаючись у передачу сигналів TGF- β та інших факторів росту, таких як PDGF та основний фактор росту фібробластів [131, 132]. Він також активує кілька матриксних металопротеїназ, які послаблюють накопичення позаклітинного матриксу. І модулює гостре запалення за рахунок зниження експресії запальних цитокінів, насамперед TNF- α , IL-4 та IL-13, а також за рахунок інгібування утворення нуклеотидзв'язуючого домену олігомеризації (NOD) -подібний рецептор піриновий домен, що містить 3 (NLRP3) запальний комплекс, білковий комплекс, відповідальний за розпізнавання сигналів стресу і що бере участь у виникненні та підтримці запальних реакцій [133, 134]. Нарешті, пірфенідон може модулювати активність та проліферацію як Т- так і В-лімфоцитів [133].

Також відомо, що глюкокортикоїди [135], імунодепресанти [136] та антиоксиданти [137] у поєднанні з західною медициною зменшують ранне ушкодження легень та фіброз шляхом дії на фактори росту та цитокини. Хоча вони лише сповільнюють зниження показників функціональних

можливостей легень, але не звертають назад процес фіброза. Крім того, існує велика кількість токсичних та побічних ефектів, пов'язаних з цією стратегією лікування [138, 139].

В останні роки наше розуміння патофізіології фіброзу та потенційних методів його лікування значно розширилося, проте досі залишаються відкритими питання попередження прогресування захворювання та немає адекватного лікування. Відповідь на антифіброзне лікування є гетерогенною і може бути обмежена побічними ефектами, що потребує постійної необхідності розробки нових терапевтичних підходів, включаючи комбіновану терапію та розробку нових сполук.

Майбутні методи терапії повинні бути спрямовані на стабілізацію захворювання, полегшення симптомів та покращення якості життя з кінцевою метою зниження тяжкості хвороби.

1.4. Лікувальні властивості екзогенно введених фосфоліпідів у формі ліпосом (Ліпін) і активації АТФ-залежних мітохондріальних калієвих каналів (уридин).

1.4.1. Лікувальні властивості фосфоліпідів у формі ліпосом

Ще у 1971 р. була спроба замикання в ліпосомах ферментів з наступним введенням везикул в кровотік для корекції метаболічних порушень у печінці при глікогенозі. Надалі розроблялися ліпосомальні форми низки протипухлинних препаратів, антибіотиків та гормонів. Завдяки наявності в ліпосомах двошарових мембран вони можуть використовуватися для транспортування гідрофільних, так і гідрофобних лікарських речовин. Ліпосоми малотоксичні та легко піддаються біодеградації на відміну від полімерних систем з контрольованою доставкою лікарських засобів. Також вони не викликають небажаних імунних реакцій та біодеградуються під дією звичайних ферментів, що присутні в організмі. Перше застосування ліпосом у наукових дослідженнях було пов'язано з використанням ліпосом як транспортний засіб для доставки лікувальних агентів у живу тканину [140,

141, 142].

Відомо, що включення препаратів у ліпосоми може значно підвищити їхню терапевтичну ефективність, оскільки, з одного боку, препарат, що знаходиться в ліпосомі, захищений її мембраною від дії несприятливих факторів, а з іншого — та сама мембрана не дозволяє токсичному препарату перевищити допустиму концентрацію в біологічних рідинах організму. Ліпосома в даному випадку виконує роль сховища, з якого препарат вивільняється поступово, у потрібних дозах та протягом необхідного проміжку часу.

За даними літератури фосфатидилхолінові ліпосоми визнані ефективним патогенетичним лікарським засобом, що позитивно впливає на патофізіологічні ланки при синдромі дихальної недостатності у хворих різного віку [143]. На тлі їх застосування відзначається зниження летальності при синдромі дихальної недостатності [144]. Крім цього, фосфоліпіди пригнічують процеси пероксидного окиснення ліпідів у крові і тканинах, підтримують активність антиоксидантних систем організму, забезпечують мембранопротекторний ефект, виконують функцію неспецифічного дезінтоксиканта та підвищують неспецифічний імунітет [145]. Також вони мають бронхолітичну і муколітичну, антиоксидантну дію [146]. Доведено, що фосфоліпіди уповільнюють синтез колагену і підвищують активність колагенази (ферменту, що руйнує колаген) [11]. Оскільки колаген сприяє заміщенню епітеліальної тканини сполучною, фосфатидилхолінові ліпосоми володіють антифібротичним ефектом [12].

Отже фосфоліпіди досліджуються досить давно, мають досить широкий спектр позитивного впливу на систему дихання, проте при переважно рестриктивній патології зі схильністю до хронізації запального процесу стала картина ефективності застосування фосфоліпідів до кінця не сформована.

В Україні комерційно доступний препарат «Ліпін» (виробник ПАТ «Фармстандарт-Біолік»). Цей лікарський засіб має мембрано протекторні, антигіпоксичні і антиоксидантні властивості [147]. Його молекули - головні

ліпідні компоненти клітинних мембран, представляють собою універсальний «будівельний матеріал» [148] та є фактором нормалізації багатьох метаболічних процесів. Такі препарати нетоксичні і не порушують функціонального стану органів та систем організму [149]. Дозволений для використання вагітним та дітям від народження.

Фосфоліпіди у ліпосомальній формі, будучи однією з основних складових речовин СФ легень, володіють протизапальною дією, а також регулюють активність альвеолярних макрофагів. Необхідно відзначити, що порушення стабільності системи СФ відіграє важливу роль у патогенезі багатьох захворювань легень [150, 151].

Інгаляційне введення фосфоліпідів додатково до звичайної терапевтичної програми для хворих з діагнозом негоспітальної пневмонії та інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень дозволяє скоротити час відновлення легеневої тканини, зменшити виразність запалення, що підтверджувалось нормалізацією в цих хворих вмісту в плазмі крові та бронхоальвеолярній лаважній рідині сурфактантного протеїну D (SP-D) [152], який відіграє важливу роль у регуляції функцій альвеолярних макрофагів, збільшуючи здатність цих клітин до захвату та презентації антигенів, активації хемотаксису та фагоцитозу [153] і запропонований як маркер пошкодження структури АГБ та поширеності запальних процесів у легенях.

Уведення фосфоліпідів у ліпосомальній формі за умов гіпоксії нормалізує дифузію кисню крізь біологічні бар'єри, що підтверджується багатьма дослідженнями. За умов гіпоксичної гіпоксії застосування фосфатидилхолінових ліпосом призводить до значного зниження гіпервентиляції легень, хвилинного об'єму дихання, гідратації аерогематичного бар'єра, проявів деструкції та набряку органу, підвищення дифузійної здатності легень для кисню [154, 155].

Препарат має антигіпоксичну дію, сприяє підвищенню швидкості дифузії кисню з легень у кров і з крові в тканини, нормалізує процеси

тканинного дихання, відновлює функціональну активність ендотеліальних клітин, покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові [156].

Фосфоліпіди мають нормалізуючий вплив на знижений внаслідок розвитку захворювання рівень енергетичного метаболізму в організмі; нормалізує споживання кисню, сприяючи більш швидкому відновленню оптимальної інтенсивності обмінних процесів, зокрема, вірогідно, і у МХ клітин, які входять до складу АГБ і паренхіми легенів [157].

1.4.2. Лікувальні властивості активації АТФ-залежних мітохондріальних калієвих каналів (уридин).

Дедалі більше досліджень показують, що уридин, найпоширеніший нуклеозид у крові людини, впливає безліч фізіологічних процесів [158]. Нові дослідження показали, що уридин має протизапальну [159, 160], протифіброзну [161], антиоксидантну [162, 163] та омолоджуючу дію [164].

Захисний ефект уридину може бути пов'язаний з активацією мітоКАТФ, тому що уридин є попередником дифосфату уридину (UDP), який активує мітоКАТФ [165, 166], а специфічні інгібітори даного каналу, такі як, наприклад, 5-гідроксидеканоат (5-HD), усувають захисний ефект уридину [167, 168]. В даний час показано, що уридин має виражений антизапальний ефект, що проявляється, зокрема, у зниженні вироблення прозапальних цитокінів [169]. Уридин може нормалізувати навіть незначні дисбаланси, пов'язані з патологічними змінами, що виникають у тварин і в ізольованих клітинах при створенні експериментальної патології, зокрема ЕП. Причому рівень уридину в крові зазвичай підтримується на відносно постійному рівні; проте незрозуміло, які системи підтримують цей гомеостаз [170, 171].

У наявних в даний час даних виявлено, що активація мітоКАТФ здатна запобігати розвитку оксидативного стресу в міокарді, запобігають розкладанню АТФ та креатинфосфату, знижує генерацію АФК та блокує окислення глутатіону [167, 168]. Більше того, було показано, у тому числі й нашими даними, що мітоКАТФ бере участь у адаптації тварин до гіпоксії, надаючи позитивний ефект не тільки у міокарді, а й у легенях [172, 173], що

набуває особливого значення при пневмонії, яка супроводжується формуванням в організмі гіпоксичного стану, принаймні респіраторного типу [174].

Все сказане дозволяє зробити висновок, що позитивний ефект уридину при пневмонії може бути частково зумовлений функцією мітоКАТФ. Причому вважають, що дія уридину або його похідних може бути так званою «медикаментозною» через певні рецептори, оскільки клітини містять рецептори для UTP, UDP та уридину (рецептори P_{Y2}), активація яких безпосередньо впливає на метаболізм [175, 176]. Тому рецептори для уридинфосфатів та уридину пропонуються як мішені для розробки нових лікарських препаратів [170]. Механізми, що опосередковують їхню дію, можуть бути пов'язані зі збільшенням внутрішньоклітинних рівнів UDF та UTF, що призводить до активації мітоКАТФ зі збільшенням енергоємності клітини та інтенсивності енергетичного метаболізму.

Публікації результатів, висвітлених у розділі [86, 157]:

- 1. Шаповалова А.** *Сучасні відомості про патогенетичні механізми формування пневмосклерозу.* Український журнал медицини, біології та спорту. 2023 – Том 8, № 1 (41): 56-61. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs08.01.056> Фахове видання, категорія Б
- 2. Розова КВ, Шаповалова АС.** *Клінічна ефективність застосування фосфоліпідів у пацієнтів із рестриктивною дихальною недостатністю, зумовленою запаленням легеневої тканини.* Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023; 2. 15-20. doi: <https://doi.org/10.30978/ТВ-2023-2-15>

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальні тварини

В даній роботі для експериментів використовували самців щурів лінії Вістар. Всі тварини утримувалися в віварії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України та мали вільний доступ до їжі та води, стали температуру повітря, природній світловий цикл і стандартне комбікормове харчування.

Усі протоколи досліджень та експерименти дотримувались положень Конвенції з біоетики Ради Європи (1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої Медичної Асоціації (1996 року), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), загальних етичних принципів наукових досліджень, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 року), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 року) та інших міжнародних угод та національного законодавства у цій галузі, що було підтверджено комітетом біомедичної етики Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця (протокол № 3/21 від 23.09.2021 р.).

Вік тварин, яких брали в експерименти, становив 3-4 місяців.

Для проведення першої серії дослідів (використання уридину в якості коригуючого засобу) використовувалось 50 самців щурів лінії Вістар. Дослідні тварини були розподілені на наступні групи: 1 – контрольна, 2 – експериментальна пневмонія, 3 (перша експериментальна група) – тварини, яким паралельно з моделюванням пневмонії внутрішньоочеревинно вводили уридин в дозі 0,3 мг/100 г маси тіла (застосування уридину тривало щоденно протягом 1 тижня), 4 (друга експериментальна група) – тварини, яким уридин

починали вводити на піку розвитку пневмонії (4-а доба) за аналогічною схемою [177, 178, 179].

В подальшому тварини обстежувалися в динаміці: на 5 (n=10), 9 (n=8) та 12 (n=6) добу розвитку захворювання, а також через 1 (n=5) та 2 (n=5) місяці після моделювання ЕП. Контрольна група та група з ЕП (1 та 2 група) без застосування лікування містили по 8 тварин.

Для проведення другої серії дослідів (використання фосфоліпідів в якості коригуючого засобу) використовувалось 48 самців щурів лінії Вістар. Тварини також були розподілені групи: 1 – контрольна, 2 – ЕП, 3 (перша експериментальна група) – ЕП з лікуванням з першого дня захворювання, 4 (друга експериментальна група) – тварини, яким розпочинали лікування на піку розвитку пневмонії (4-а доба) за аналогічною схемою. Всі тварини обстежувалися в динаміці: на 5 (n=9), 9 (n=7) та 12 (n=6) добу розвитку захворювання, а також через 1 (n=5) та 2 (n=5) місяці після моделювання ЕП. Контрольна група та група з ЕП (1 та 2 група) без застосування лікування містили по 8 тварин [179, 180, 181].

2.2. Пацієнти з дихальною недостатністю, викликаною рестриктивною патологією легень

До проспективного когортного дослідження було залучено здорових осіб та пацієнтів з дихальною недостатністю, викликаною рестриктивною патологією легень, які лікувались в пульмонологічному відділенні Кіровоградської обласної лікарні Кіровоградської ОДА у 2020—2021 рр. Дослідження із залученням здорових осіб та пацієнтів з пневмонією проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р. і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Особи були розподілені на дві групи: група I (n = 20) — контрольна група, група II (n = 48) — дослідна група. Їх склали чоловіки віком від 25 до 40 років. Першу групу становили здорові особи, які проходили профілактичний огляд. До другої групи було віднесено пацієнтів, яким, крім традиційного лікування (антибіотикотерапія препаратами широкого спектру дії – цефалоспорини III покоління в комбінації з макролідами, патогенетичне та симптоматичне лікування) хронічних неспецифічних захворювань легень, що супроводжувались розвитком рестриктивної дихальної недостатності, застосовували фосфоліпиди у ліпосомальній формі.

2.3. Гістологічний матеріал легень пацієнтів з пневмофіброзом

До дослідження було включено аутопсичний матеріал людей, померлих від соматичної патології, що в анамнезі мали запальні захворювання легень, що супроводжувались утворенням фіброзу. Розтин та забір біологічного матеріалу проводився на базі патологоанатомічного відділення Кіровоградської обласної лікарні Кіровоградської ОДА у 2020—2021 рр.

Було відібрано 6 зразків біологічного матеріалу для подальшого електронномікроскопічного та морфометричного дослідження. Забір матеріалу проводився у померлих чоловіків віком від 49 до 81 року.

Забір гістологічного матеріалу проводився також у пацієнтів оперованих з приводу серцево-легеневої патології, що в анамнезі мали затяжні пневмонії, що привели до утворення пневмосклерозу. Досліджувалось 5 гістологічних препаратів легеневої тканини чоловіків віком від 42 до 74 років.

Тривалість пневмонії у пацієнтів, оперованих за медичними показаннями – від 6 до 8 тиж. та померлих з діагнозом дихальна недостатність рестриктивного типу – від 1 до 1,5 років.

2.4. Моделювання експериментальної пневмонії у щурів

Для проведення експериментальних досліджень, присвячених вивченню патофізіологічних механізмів формування пневмонії було обрано методику А.М. Кулика. ЕП відтворювали шляхом введення в кожну легень по 0,5 мл нестерильної води, підігрітої до 70 °С [182]. Тварину перевертали на спину та фіксували за верхні і нижні лапки. Воду вводили в порожнину грудної клітки в місці проекції нижніх часток легень. Така пневмонія розвивається без наявності вірусної чи бактеріальної патології (вода перевірена на наявність збудників інфекції в лабораторії Держпродспоживслужби, м. Мелітополь; досліджувані показники не перевищували допустимих значень патогенної мікрофлори), і може бути віднесена до аспіраційної та/або частково посттравматичної пневмонії.

2.5. Застосування фосфоліпідів у ліпосомальній формі пацієнтам з пневмонією (препарат Ліпін)

Пацієнтам з пневмонією, що перебували на стаціонарному лікуванні у якості допоміжного лікувального засобу застосовували фосфоліпід у ліпосомальній формі (препарат Ліпін). Лікарський засіб використовували у вигляді розчину для інгаляцій.

Для цього флакон (пляшку) витримували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого до ліофілізату, що міститься у флаконі (пляшці), додавали 10 мл заздалегідь підігрітого до 36 °С 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або інфузій. Флакон (пляшку) струщували протягом 2 хвилин до утворення рідини молочно-білого кольору з концентрацією препарату 50 мг/мл.

Дозування препарату розраховували згідно інструкції (10-15 мг/кг маси тіла на одну інгаляцію двічі на добу протягом всього курсу лікування (2 тижні)). Для доставки лікарського засобу в дистальні відділи бронхолегеневої системи використовували небулайзерну терапію, яка проводилась

за допомогою спеціального ультразвукового інгалятора Beurer IH 40 (Німеччина), перетворюючи лікарську речовину в дрібнодисперсний аерозоль [183].

2.6. Застосування активатору АТФ-залежних K^+ - каналів (препарат уридин) для лікування ЕП у щурів

Використання уридину було обумовлено тим, що він, активуючи мітоКАТФ, впливає на розвиток мітохондріальної дисфункції, поліпшуючи енергетичний метаболізм [177, 180, 184].

Щури, розподілені на групи, зазначені вище, обстежувались в динаміці на 5, 9 та 12 добу розвитку захворювання, а також через 1 та 2 місяці після моделювання ЕП. За контрольною групою та групою з ЕП (без застосування лікування) проводилось спостереження.

2.7. Методика вивчення дихання у пацієнтів з пневмонією

У хворих на пневмонію людей в ході експерименту в динаміці (на 5, 10, 12-14 дні лікування та через місяць після завершення терапії) досліджували об'ємно-часові показники зовнішнього дихання і газового обміну організму за допомогою спірометра SPIROLAB III Верс.3.1 SN307178 (Італія) та за допомогою газового аналізатора з гемоксиметрією - приладу Radelkis OP15 (Угорщина).

При оцінці ефективності лікування основну увагу приділяли таким показникам як частота дихання, дихальний об'єм, хвилинний об'єм дихання, відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання, альвеолярна вентиляція, споживання кисню, виділення вуглекислого газу, мертвий дихальний простір, хвилинний об'єм кровотоку, напруження кисню в артеріальній крові, насичення артеріальної крові киснем, альвеоло-артеріальна різниця за киснем, напруження кисню у венозній крові та

насичення венозної крові киснем.

2.8. Методика вивчення дихання у дослідних тварин

У щурів патерн дихання та газообміну реєстрували за допомогою оригінальної автоматизованої установки у складі мас-спектрометра МН6202 (Україна) та пневмотахографа з датчиком дихання МРХ5050. Сигнал від пневмотахографа та мас-спектрометра подавався через аналогово-цифровий перетворювач на комп'ютер, після чого оброблювався програмою "Oscillograph 2.0".

Вимірювали частоту дихання (f), дихальний об'єм (V), кількість спожитого кисню (VO_2) та виділеного вуглекислого газу (VCO_2), із цих показників розраховували інші характеристики функціонального стану системи зовнішнього дихання.

Показники дихального обміну приводили в системі ВТРС (температура тіла, тиск насиченого парами повітря), а показники газообміну - STPD (стандартна температура та тиск сухого повітря).

Показники газового складу артеріальної та венозної крові, відібраної у щурів з лівого шлуночка та устя порожнистих вен, визначали за допомогою газового аналізатора з гемоксиметрією Radelkis OP15 (Угорщина).

2.9. Електронномікроскопічне дослідження з морфостереометричним аналізом

Тварини були анестезовані інгаляційним ефірним наркозом та декапітовані. Легенева тканина була асептично ізольована та перенесена у розчин глютаральдегіду для подальших маніпуляцій.

Труп тварин були покладені у паперовий конверт та целофановий пакет та розміщені у віварії, в холодильнику, призначеному для зберігання трупів використаних тварин.

Фіксацію, заливку та контрастування матеріалу для

електронномікроскопічного вивчення тканини легень проводили у відповідності до загальноприйнятих методичних підходів.

Зразки легень піддавали префіксації глутаральдегідом протягом 3 годин при зниженій температурі з подальшою промивкою у фосфатному буфері двічі по 5 хвилин, далі фіксували 2 години при зниженій температурі у розчині Колфілда (на основі 2% розчину чотириокису осмію, рН-7,4) протягом 2 годин (реактиви фірми Sigma, США). В подальшому промивали у фосфатному буфері двічі по 5 хвилин та зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (50% - 10 хвилин, 60% - 10 хвилин, 70% - 10 хвилин, 85% - 10 хвилин, 96% - 20 хвилин, 100% (абсолютний спирт) - 30 хвилин). Далі витримували в абсолютному ацетоні двічі по 30 хвилин.

Після цього здійснювали пропитку у суміші епоксидних смол (Epon-Araldit) з ацетоном (1:1), яку залишали для відстоювання на ніч (реактиви фірми Fluka, Швейцарія).

На наступний день проводили пропитку у суміші смол з ущільнювачем на відкритому повітрі протягом 24 годин. Далі препарати поміщали у капсули і полімеризували у термостаті [185].

Ультратонкі зрізи товщиною 40-60 нм для перегляду в електронному мікроскопі контрастували 1% розчином ураніацетату і 0,4% розчином цитрату свинцю (реактиви фірми Sigma, США) за методикою Рейнольдса [185].

Перегляд препаратів здійснювали за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К (Україна). Дослідження ультраструктури тканини легень проводили за допомогою програми для морфометричних підрахунків Image Tool Version 3 (США) на 130-150 полях для кожного досліджуваного впливу, базуючись на підходах Вейбеля [186]. Визначали: загальну кількість мітохондрій, кількість структурно пошкоджених мітохондрій, а також проводили оцінку середньої арифметичної товщини (τ) аерогематичного бар'єру легень (АГБ).

2.10. Статистичний аналіз.

Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики. Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням програми STATISICA 6. Числові дані були представлені як середні значення показників (M) і похибка стандартної помилки середнього (m). Таке представлення є коректним, оскільки відповідно до критерію Шапіро-Уїлкі отримані результати вкладалися в нормальний закон розподілу [187].

Для оцінки достовірності отриманих результатів використовували однофакторний дисперсійний аналіз One-Way ANOVA із застосуванням порівняльного Post Hoc тесту Стюдента-Ньюмена-Кеулса. Міжгрупові різниці оцінювали за критерієм t Стюдента. Результати вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Резюме із стислим викладенням матеріалу розділу:

В рамках дослідження було відтворено модель ЕП на тваринах, досліджено використання фосфатидилхолінових ліпосом (у пацієнтів з пневмонією та хронічною пневмонією) та активатору мітоКАТФ (у щурів з пневмонією та хронічною пневмонією), опановані методики дослідження функції зовнішнього дихання у пацієнтів та дослідних тварин.

Публікації результатів, висвітлених у розділі [177, 178, 179, 180, 181, 183]:

1. *Шаповалова А. Ефективність застосування препарату Ліпін-Біолік® в комплексному лікуванні рестриктивної дихальної недостатності, обумовленої гострою пневмонією та пневмонією з затяжним перебігом. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медицина наука – 2023», Полтава, Україна, 1 грудня 2023, с.45-46*

2. *Shapovalova A, Aliiev R, Rozova E. A new approach to correction of pulmonary tissue ultrastructure damage under experimental pneumonia. The 11th*

International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects” (April 24-26, 2022) MDPC Publishing, Berlin, Germany. 2022, p.50-51

3. **Шаповалова А., Розова К.** *Функціональні особливості у системі зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії.* XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» м.Тернопіль, 26-28 жовтня, 2022 р., с.72

4. **Шаповалова А.** *Взаємозв'язок активації мітохондріальних АТФ-залежних K^+ -каналів та змін функції зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії.* V науково-практична internet-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція" м.Харків, 17 листопада 2022 р., с.337

5. **Шаповалова А.** *Новий підхід до корекції пошкоджень ультраструктури легеневої тканини при експериментальній пневмонії.* 83-ій всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю), Лиман, 18-19 листопада 2021 р, с.118

6. **Шаповалова А.** *Деякі можливості корекції структурних та функціональних порушень тканини легень при гострій експериментальній пневмонії.* XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., Тернопіль, 29-30 жовтня, 2020 р., с.108

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕСТРИКТИВНОЇ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ ТА У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

Відомо, що при пневмоніях порушуються функції клітин респіраторного відділу, що призводить до змін проникності цитоплазматичних мембран, а відтак до розвитку спочатку набряку тканин легенів, а потім і до внутрішньоальвеолярного набряку. Паралельно з цим відбуваються порушення енергетичного метаболізму в легенях, що в кінцевому результаті позначається на функції дихання з порушенням постачання організму киснем.

Відомо, що будь які зрушення у функціонуванні фізіологічних систем організму пов'язані або обумовлюються структурними та/або ультраструктурними змінами, які значною мірою призводять до перебудови функції. Така думка ґрунтується перш за все на теорії «структурно-функціонального сліду» та довготривалої адаптації, що була сформульована Ф.З.Меєрсоном ще у 80-х роках минулого століття [188, 189]. В подальшому ця теорія набула розвитку в роботах багатьох дослідників вже і на молекулярному рівні [190, 191, 192, 193, 194, 195]. Згідно з цим всі морфологічні зміни в тканинах і органах перебігають за однаковим принципом, що є результатом адаптації різних чинників. Існує твердження про взаємозв'язок функції і генетичного апарату диференційованих клітин організму, згідно якому функція переважаючої системи закономірно спричиняє активізацію синтезу нуклеїнових кислот і білків в клітинах, які засновують дану систему, завдяки чому відбувається морфологічна перебудова тканин і органів в цілому у відповідь на різні впливи, в тому

числі на можливі патологічні процеси в організмі. Внаслідок транскрипції і роботи каскаду сигнальних генів ранньої відповіді відбувається активація генів протеїнового неосинтезу, що є основою для формування структурного сліду адаптації як специфічної відповіді організму на стрес. Водночас розвивається уповільнення функцій інших систем, задіяних в процесі в меншій мірі, або тих, що не беруть участь у формуванні патології, що призводить до зниження в їх клітинах синтезу нуклеїнових кислот і білків, іншими словами визначається здебільшого саме структурне забезпечення домінуючих систем за рахунок інших систем організму. Отже формуються адаптивно-приспосувальні механізми функціональної системи із залученням до цього процесу морфофункціональних структур організму.

Отже слід вважати, що функціональні зміни дихальної системи, зокрема зовнішнього дихання, можуть бути пов'язаними з морфологічними перебудовами в респіраторній системі, а саме у тканині легень. Подібні зміни зазвичай виникають при рестриктивній легеневій патології, в основі якої лежить запалення легень — пневмонія, особливо зі схильністю до затяжного перебігу. Здебільшого патогенетичні механізми виникнення цієї хвороби не існують ізольовано [4]. Скажімо, водночас може зменшуватися площа легеневої тканини, що функціонує, виникати рестрикція та обструкція, порушуватися перфузія і альвеоло-капілярна дифузія [5]. При цьому виникає рестриктивна дихальна недостатність, яка можливо спричинена руйнуванням легеневої паренхіми внаслідок пневмонії. В запальних проявах, які розвиваються в дихальному відділі легенів, відображаються ті ж процеси, які характерні для будь-якого запалення, та через особливість побудови легеневої тканини вони реалізуються своєрідно. Це виражається порушенням функції клітин респіраторного відділу, а, відповідним чином, порушеннями вентиляції легенів, газового обміну, проникності легневих капілярів, пошкодженням як цитоплазматичних мембран ендотеліальних та епітеліальних клітин, так і всього АГБ з десквамацією епітелію, ділянками некрозу і абсцедуванням тканин, в результаті чого розвивається спочатку

набряк тканин легенів, а згодом і внутрішньоальвеолярний набряк. При цьому слід зазначити, що достатньо розповсюдженою донедавна була думка, що при цьому спостерігається незначна саме клітинна реакція з одночасним значним проростанням колагенових волокон в сполучній тканині легень [6, 7, 8, 9, 196]. Всі ці морфологічні патологічні процеси, з одного боку, призводять до розвитку пневмосклерозу, а з іншого – до формування респіраторної гіпоксії, а отже до дихальної недостатності переважно за рестриктивним типом.

Переважно при терапії подібної патології виникає потреба у застосуванні декількох лікувальних засобів, направлених на різні ланки патогенезу, які не завжди є ефективними, що подовжує період видужання або переводить процес у хронічну форму [9]. І при набутті хворобою хронічного характеру відбувається формування ділянок заміщення легеневої паренхіми сполучною тканиною, тобто розвиток «сполучнотканинного переродження» легень - пневмосклерозу.

Отже, попри поширеність захворювання, наявні натеper наукові дані свідчать про те, що не сформовано сталої картини ані відносно впливу структурних змін в легенях на розвиток дихальної недостатності, а відтак і щодо ефективних шляхів лікування даної патології.

Раніше нами було показано, що при експериментальній пневмонії на піку розвитку хвороби (4-5 доба) розвиваються значні зміни патерну дихання та газообміну [197]. Слід зазначити, що відзначалась гіпервентиляція та зростання альвеолярної вентиляції (в середньому на 50%). Однак забезпечувався цей процес найменш ефективним шляхом: за рахунок збільшення частоти дихання, а не об'ємних характеристик зовнішнього дихання. При цьому, як було зазначено, один із основних показників ефективності зовнішнього дихання — відношення альвеолярної вентиляції до хвилиного об'єму дихання — знижувався більш, ніж вдвічі відносно величин, характерних контрольним тваринам у 65–75%. Такі зміни супроводжувалась зростанням фізіологічного мертвого дихального простору.

Виявлено, що відзначалось зменшення парціального тиску кисню (P_{AO_2}) та збільшення парціального тиску вуглекислого газу (P_{ACO_2}) в альвеолярному повітрі до 80–85 мм рт.ст. і 38–46 мм рт.ст. відповідно (при контрольних величинах 95–105 мм рт.ст. і 35–40 мм рт.ст. відповідно). Цей факт також заведено вважати критерієм недостатньої ефективності вентиляції легень [198].

Споживання кисню тканинами легенів (VO_2) — вагомий критерій клітинного дихання — значно знизився (в середньому на 30–35%) з $3,3 \pm 0,1$ мкл $O_2 \cdot \text{час}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ до $2,4$ мкл $O_2 \cdot \text{час}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$, що вказує на виражене пригнічення ступеня окислювального метаболізму в легеневій тканині при даному патологічному процесі. Надалі спостерігалось певне відновлення інтенсивності метаболічних процесів в тканині легень, але впродовж усього часу дослідження VO_2 залишалось зниженим у порівнянні з контрольними значеннями в середньому на 15 % і складало $(3,2 \pm 0,2)$ мкл $O_2 \cdot \text{час}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$.

Екстракція кисню з альвеол в цей період знижувалась в середньому на 15–20%. За відсутності лікування ЕП протягом перших 2-х тижнів цей показник продовжував знижуватись (на 30–50% відносно контрольних значень), наростаючи лише через 6 тижнів дослідження. Така тенденція була притаманна більшості досліджуваних параметрів.

Слід зазначити, що значною мірою подібні зміни патерну дихання та газообміну нами спостерігались і у пацієнтів з хронічним перебігом пневмонії, обтяженої рестриктивною дихальною недостатністю [157].

Розвиток пневмонії у пацієнтів характеризувався змінами функції зовнішнього дихання наступного характеру (табл.1).

Таблиця 1

Об'ємно-часові показники зовнішнього дихання і газового обміну організму у осіб контрольної групи та пацієнтів з дихальною недостатністю та на фоні лікування фосфоліпідами в ліпосомальній формі.

Параметри	Конт-	Захворю-	5 день	10 день	12-14	Через
-----------	-------	----------	--------	---------	-------	-------

	роль	вання	захворювання	захворювання	день захворювання	місяць після лікування
Частота дихання, хв. ⁻¹	10,5±0,7	16,8±1,3*	17,2±1,6*	15,1±1,3*	12,2±1,0*	11,6±1,4#
Дихальний об'єм, л	0,540 ±0,064	0,736* ±0,062	0,698* ±0,058	0,664* ±0,048	0,601# ±0,048	0,565 ±0,073
Хвилинний об'єм дихання, л*хв. ⁻¹	5,6±0,5	10,3±0,6	10,7±0,9	9,3±0,5	7,8±0,7	6,8±0,8
Альвеолярна вентиляція, л*хв. ⁻¹	4,2±0,6	6,7±0,8*	6,3±1,1*	5,9±1,3#	5,1±0,9	4,8±1,4
Споживання кисню, л*хв. ⁻¹	0,218 ±0,019	0,354* ±0,030	0,384* ±0,047	0,304* ±0,028	0,289* ±0,054	0,258 ±0,050
Виділення вуглекислого газу, л*хв. ⁻¹	0,181 ±0,017	0,400* ±0,037	0,415* ±0,022	0,387* ±0,036	0,294* ±0,035	0,216# ±0,042
Мертвий дихальний простір, л	0,156 ±0,014	0,229* ±0,018	0,288* ±0,013	0,218* ±0,017	0,203* ±0,021	0,187# ±0,027
Хвилинний об'єм кровотоку, л*хв. ⁻¹	6,5±0,7	4,7±0,8*	4,2±0,7*	4,9±0,8*	5,6±0,9#	5,9±0,6#
Напруження кисню в артеріальній крові, мм	78,3±3,4	70,8±1,4*	70,1±1,2*	72,2±1,4*	75,2±1,8#	77,7±2,4

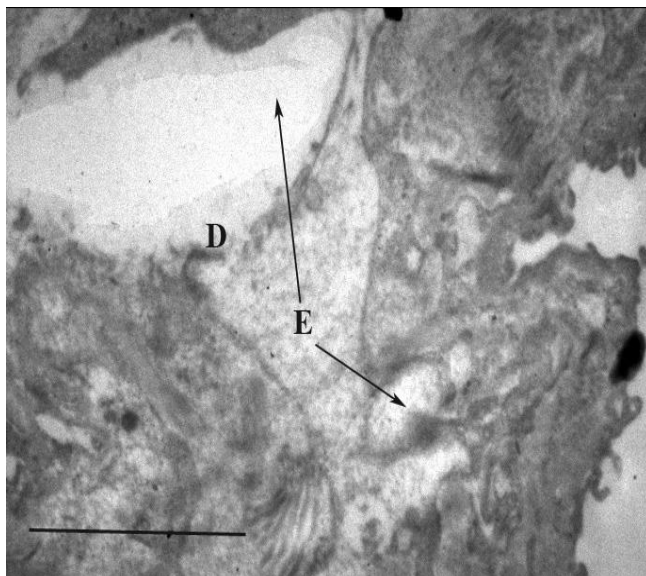
рт.ст.						
Альвеоло-артеріальна різниця за киснем, мм рт.ст.	31,6±3,5	36,3±1,9*	39,2±1,4*	37,4±1,6*	32,2±1,7	32,5±2,3
Напруження кисню у венозній крові, мм рт.ст.	44,2±2,6	52,4±1,4*	53,6±1,8*	51,2±1,9*	48,4±1,3#	46,9±1,5

Примітки. * - $p < 0,05$ відносно контролю, # - $0,1 < p < 0,2$ (тенденція)

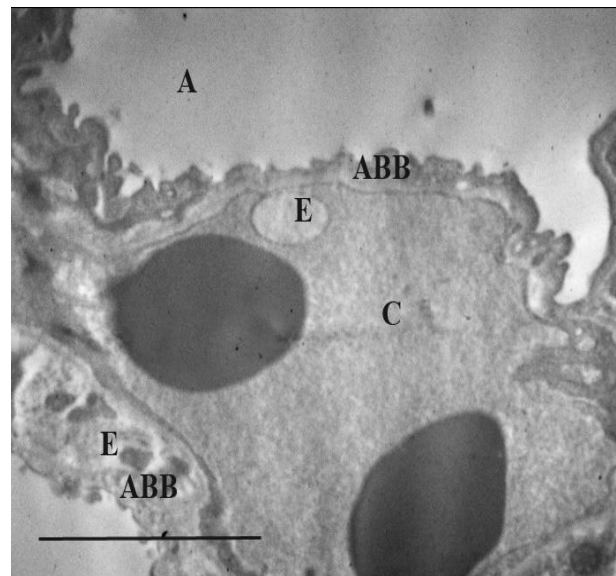
Отримані нами дані свідчать про те, що більшість з досліджених показників робили внесок у розвиток дихальної недостатності при формуванні пневмонії. Виявлена гіпервентиляція виникала за рахунок зростання дихального об'єму на піку захворювання на 29,3%, проте частота дихання при цьому зростала на 63,8%, тобто у 2 рази більше. Така динаміка є свідченням значного зменшення ефективності зовнішнього дихання. Звертає на себе увагу збільшення на 84,6% мертвого дихального об'єму. Також значно (на 35,4%) зменшувався хвилинний об'єм кровотоку. Комплекс подібних змін супроводжувався зниженням напруження кисню в артеріальній крові, зростанням альвеоло-артеріальної різниці за киснем та напруження кисню у венозній крові (див. табл. 1). Отже на піку розвитку пневмонії функція зовнішнього дихання виявлялася малоефективною, попри застосування традиційного лікування, що вказувало на потребу більш ефективних терапевтичних підходів.

3.2. УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ТКАНИНИ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ, У ПАЦІЄНТІВ З ПНЕВМОНІЄЮ ТА ОСІБ, ПОМЕРЛИХ ВІД РЕСТРИКТИНОЇ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

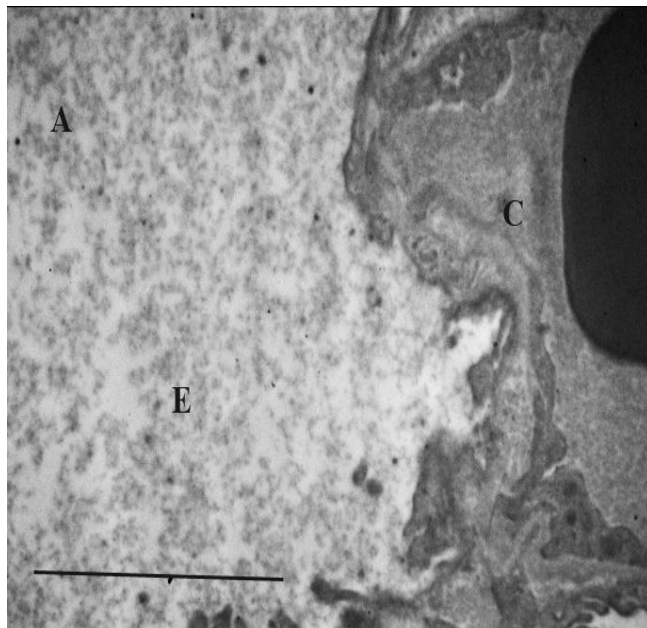
Одним із поставлених перед нами завдань було оцінити порушення ультраструктури легеневої тканини. В першу чергу слід відзначити розвиток набрякових процесів різного типу: просочування рідини в саму тканину легень (Рис. 3.1 А), розвиток локального підендотеліального набряку та тотального набряку АГБ, тобто інтерстиціального набряку без виходу рідини та білків плазми крові в порожнину альвеол (Рис. 3.1 Б), формування тотального внутрішньо альвеолярного набряку, тобто розвинутого набряку легень (Рис. 3.1 В).



А



Б



В

Рис. 3.1. – Прояви набряку в тканині легень при експериментальній пневмонії. D – деструкція, E – набряк, A – порожнина альвеоли, C – капіляр, АВВ – аерогематичний бар'єр. Масштаб тут і далі 1 мкм.

Особливе значення для екстракції кисню з альвеол тобто для його дифузії з альвеол в кров легневих капілярів має гіпергідратація АГБ, що збільшує шлях дифузії респіраторних газів. Доказом цього є зростання товщини АГБ переважно за рахунок ендотелію капілярів, але слід зазначити, що і товщина епітеліального шару збільшувалась достовірно (Рис. 3.2). Інтерстиціальний шар демонстрував лише тенденцію до зростання, тобто інтерстицій не виконував одну із своїх важливих компенсаторних функцій – збір надлишку рідини для подальшого дренажу через лімфатичну систему [199].

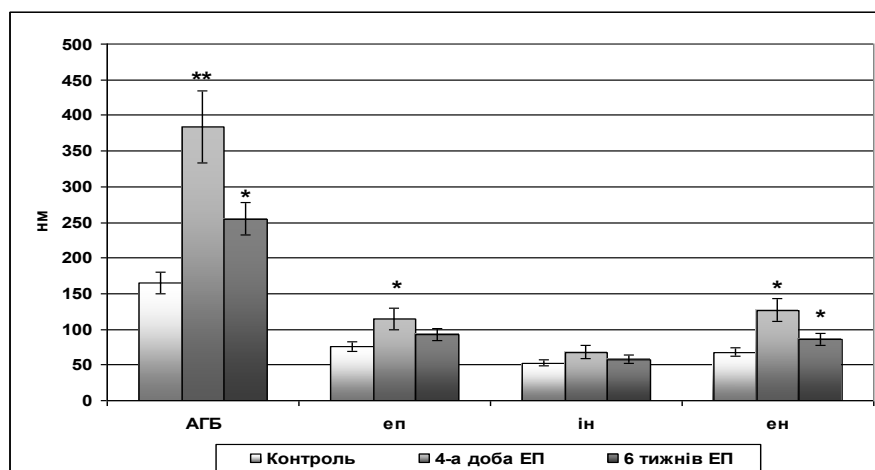
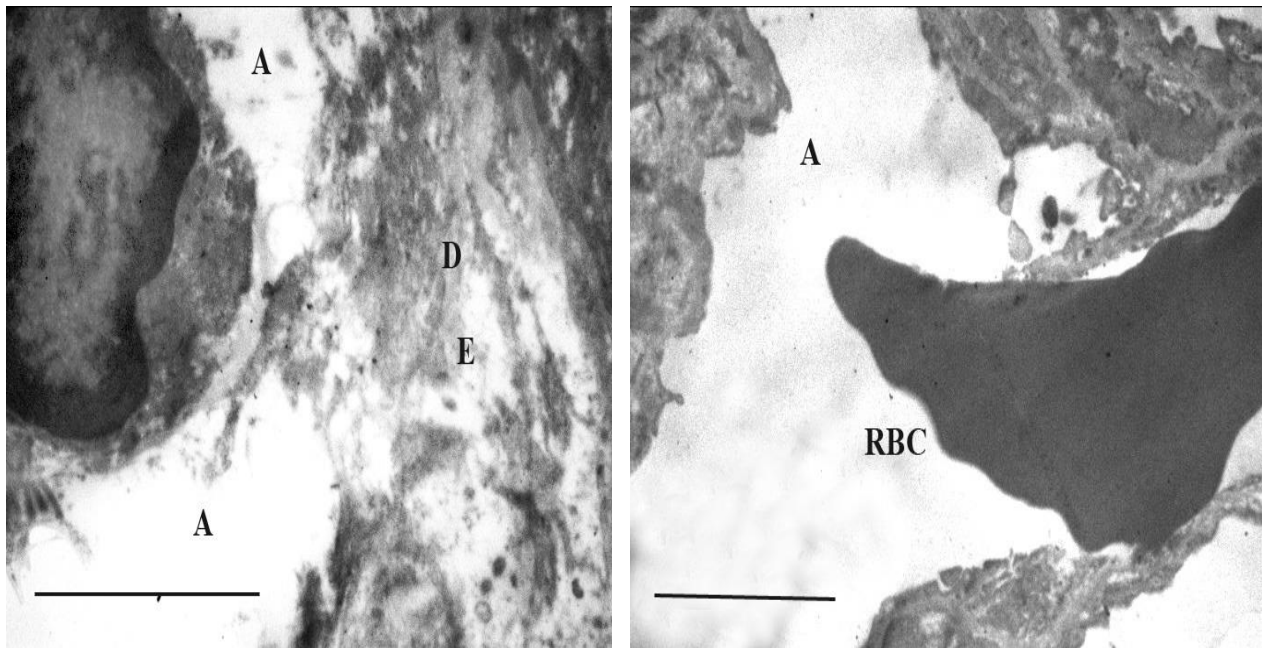


Рис. 3.2. - Зміна середньої арифметичної товщини АГБ і окремих її шарів при експериментальній пневмонії. еп – епітеліальний шар, ін. – інтертиціальний шар, ен – інтерстиціальний шар.

Поступово через 6 тижнів від початку захворювання товщина бар'єру зменшувалась, однак не досягала величин, властивих контрольним тваринам.

На 4 добу розвитку захворювання спостерігалась десквамація та деструкція епітеліального шару АГБ і утворення в порожнині альвеол плівок, які були подібні до гіалінових мембран (Рис. 3.3 А), до того ж деколи спостерігався вихід еритроцитів в альвеоли (Рис. 3.3 Б).

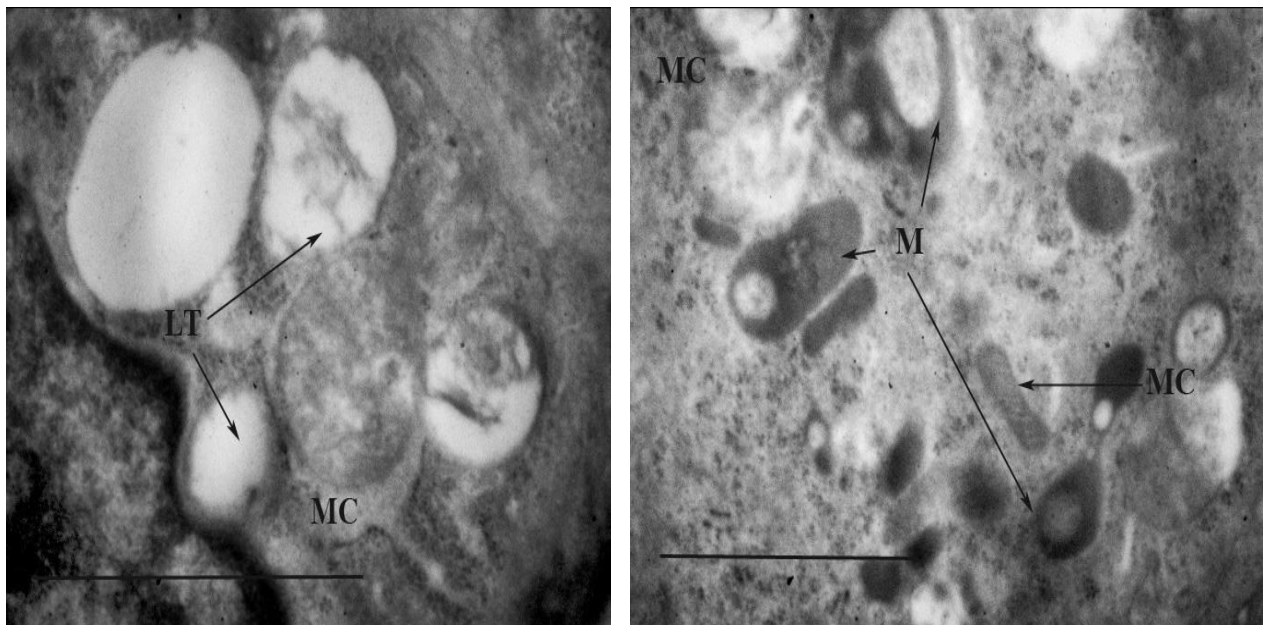
Потрібно звернути увагу на практично повну відсутність СФ будь-якого різновиду з запусіванням ламелярних тілець в пневмоцитах II типу (Рис. 3.4 А). На 6 тиждень розвитку пневмонії з'являлась незначна кількість активних СФ в порожнині альвеол.



А

Б

Рис. 3.3. – Процеси, що відбуваються в порожнині альвеол при експериментальній пневмонії. А – порожнина альвеоли, D – деструкція, E – набряк, RBC – еритроцит.



А

Б

Рис. 3.4. – Сурфактантна система та мітохондріальний апарат легень при експериментальній пневмонії. LT – ламелярні тільця, MC – мітохондрія, M -

мітофагія.

Особливу увагу привертала зміни мітохондріального апарату клітин тканини легень, особливо пневмоцитів II типу. Спостерігалось набухання, розплавлення крист та вакуолізація МХ (Рис. 3.4 А-Б), що пояснює суттєве зниження споживання кисню, а відтак свідчить про порушення енергетичного метаболізму в тканині. Загальна кількість МХ зменшувалась, а кількість пошкоджених органел значно зростала (з $9,6 \pm 0,2$ до $7,5 \pm 0,6$ од/10 μm^2 та з $4,6 \pm 0,2$ до $16,2 \pm 3,4$ % відповідно). Значно посилювався процес мітофагії (Рис. 3.4 Б).

Всі виявлені зміни ультраструктури тканини легень мають призводити до погіршення їх вентиляторної функції та порушення дифузійних процесів при експериментальній пневмонії.

Через 6 тижнів після моделювання пневмонії при нелікованій патології в легнях спостерігається розвиток пневмосклерозу з масивним проростанням колагенових волокон (Рис. 3.5). В середньому колагенові волокна займали від 20 до 40% площі в полі зору мікроскопа [200]

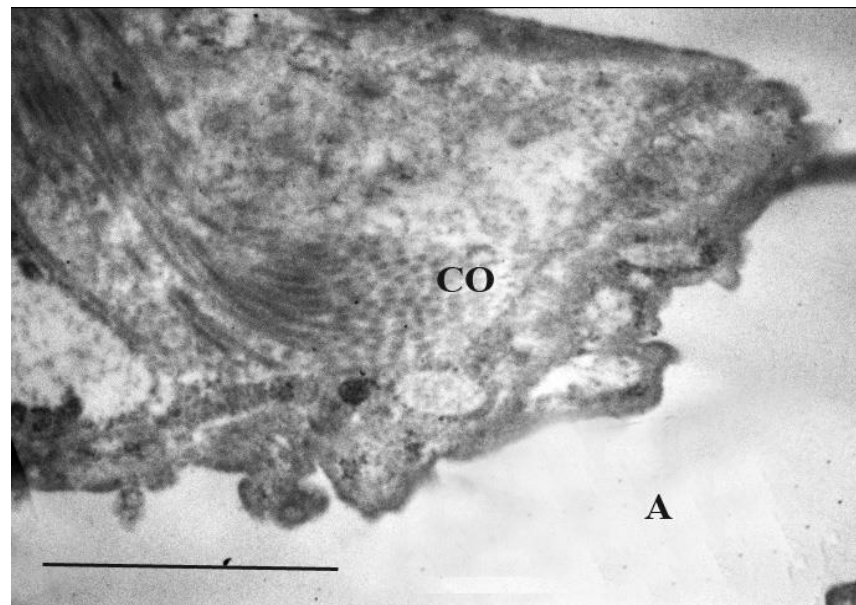
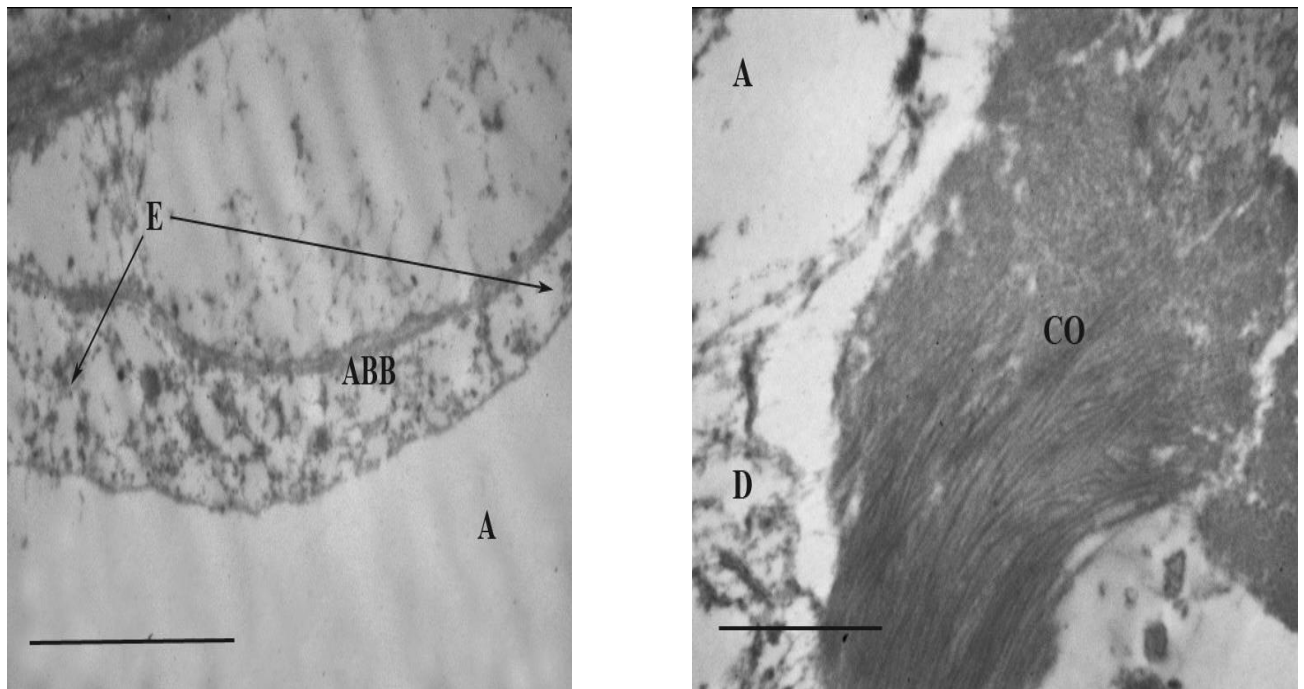


Рис. 3.5. – Проростання колагенових волокон в тканині легень при хронізації пневмонії. А – порожнина альвеоли, СО – колагенові волокна.

Подібні ультраструктурні зміни тканини легень, відзначені нами, при

експериментальній пневмонії, спостерігалися у осіб з хронічним перебігом пневмонії та дихальною недостатністю. Однак встановлено, що такі зміни є більш вираженими, особливо щодо формування пневмосклерозу (Рис. 3.6). Така динаміка цілком зрозуміла з урахуванням більшої тривалості захворювання в порівнянні з експериментом. У обстежених пацієнтів в середньому >50% поля зору заповнене колагеновими волокнами [201].



А

Б

Рис. 3.6. – Пошкодження ультраструктури та проростання колагенових волокон у тканині легень. А – порожнина альвеол, Е – набряк, АВВ – аерогематичний бар'єр, D – деструкція, СО – колагенові волокна.

Якщо дослідити зміни ультраструктури тканини легень у пацієнтів з летальним кінцем, що був викликаний або супроводжувався дихальною недостатністю, можна побачити наявність плівок в порожнині альвеол таких, як мають місце у гострому періоді експериментальної пневмонії. До того ж спостерігався масивний пневмосклероз, коли ділянки легень майже повністю займали колагенові волокна, і природно зі зруйнованими або вакуолізованими мітохондріями (Рис. 3.7 А-Б).

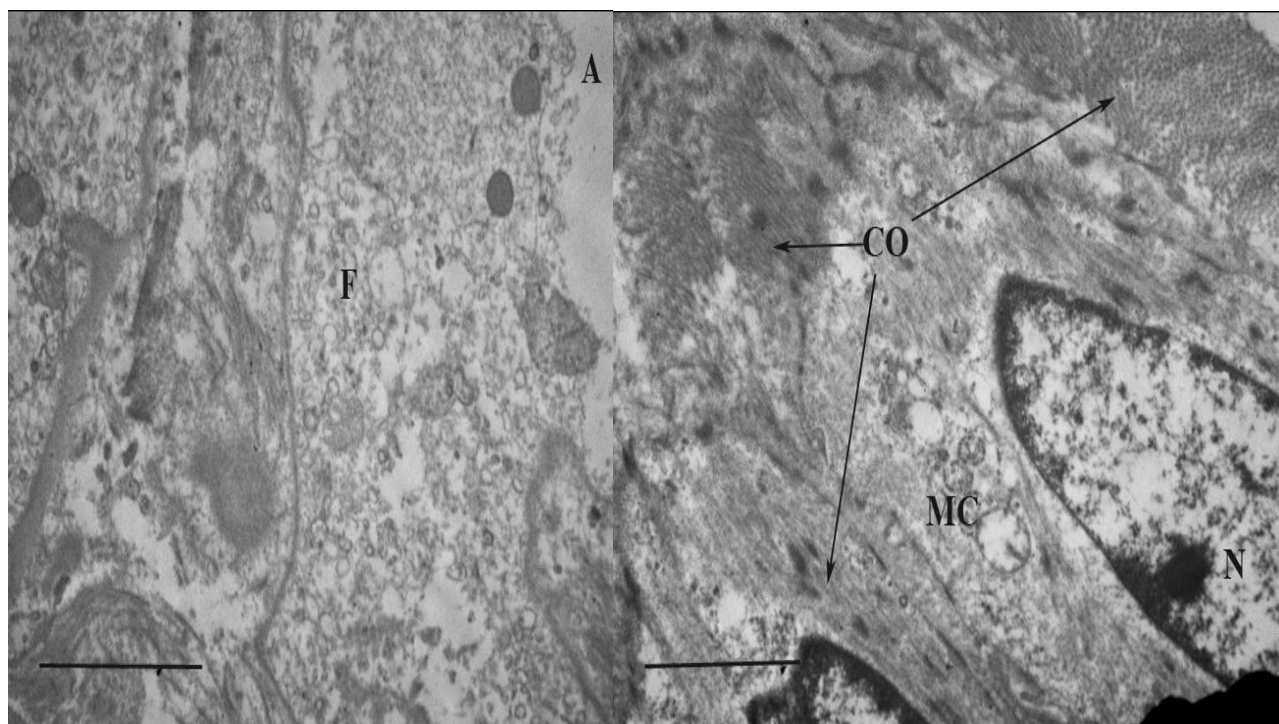


Рис. 3.7. – Ультраструктура тканини легень у померлих осіб з діагностованими хронічною пневмонією та дихальною недостатністю. СО – колагенові волокна, МС – мітохондрії, А – порожнина альвеоли, F – плівка.

3.3. ВПЛИВ ФОСФОЛІПІДІВ ТА УРИДИНУ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТА ХРОНІЧНІЙ ПНЕВМОНІЇ

3.3.1. Застосування фосфоліпідів для корекції морфо-функціональних пошкоджень легень при експериментальній пневмонії

В проведених нами дослідженнях показано, що при ЕП відбуваються суттєві зміни ультраструктури тканини легень, які полягають у пошкодженні АГБ, сурфактантної системи, мітохондріального апарату. Причому підкреслено, що подібні зміни спостерігаються і у пацієнтів з діагностованою пневмонією. Зміни ультраструктури супроводжуються розвитком дихальної недостатності на тлі інтерстиціального та/чи внутрішньо альвеолярного набряку легень. Якщо зосередитись на розвитку пневмосклерозу, то показано, що хронізація процесу супроводжується формування

пневмосклерозу різного ступеня виразності зі збереженням змін патерну дихання, газообміну та метаболічних процесів в легеневій тканині і набряку легень.

Визначені зміни як з боку зовнішнього дихання, такі з боку ультраструктури легеневої тканини вимагають адекватного лікування з застосуванням ефективних новітніх його методів.

Нами було проведено вивчення впливу фосфоліпідів в ліпосомальній формі (препарат Ліпін) на дихальну рестриктивну недостатність та її структурні та функціональні складові при розвитку експериментальної пневмонії та хронізації цього процесу. Інші тварини отримували традиційне базове лікування із застосуванням цефамізину (2,5 мг/100 г маси тіла; внутрішньочеревно 1 раз на добу протягом 10 днів) та лазолвану (0,15 мг/100 г маси тіла; внутрішньочеревно 1 раз на добу протягом 10 днів).

Як ми вже зазначали, при пневмонії у щурів відбувається зниження доставки кисню до газообмінної поверхні легенів, зменшення дифузійної здатності легень. Наслідком цього є розвиток вираженої артеріальної гіпоксемії, збільшення анаеробного гліколізу, наявність метаболічного ацидозу. Терапевтичні заходи мають справляти позитивний вплив хоча б на деякі з означених змін.

Якщо починати застосування Ліпіну з початку розвитку експериментальної пневмонії, то позитивний ефект спостерігався вже на 4-у добу формування дихальної недостатності; тобто вже на піку захворювання не спостерігалось максимальних ознак патологічного процесу.

На тлі застосування препарату протягом 2-х тижнів відбувалось поступове збільшення відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання, і цей показник досягав величини, притаманній контрольній групі тварин, тобто зростала ефективність зовнішнього дихання (Рис. 3.8).

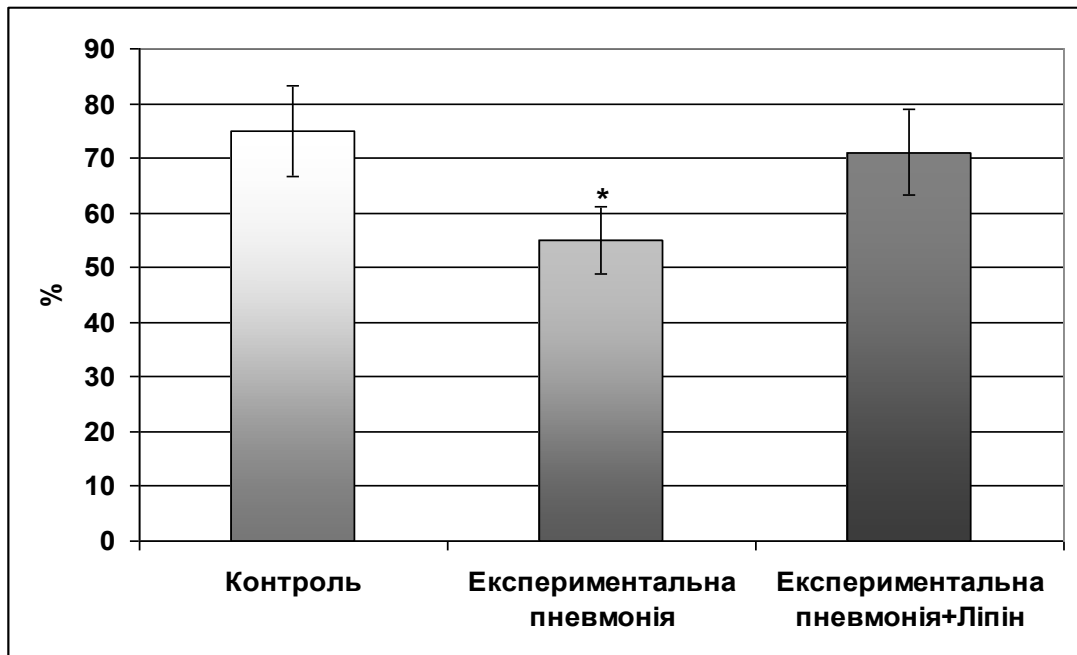


Рис. 3.8. – Динаміка змін відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання. * - $p < 0,05$

Також з 4-ї доби захворювання значно зменшувалися, а в динаміці розвитку захворювання часто і навіть практично повністю усувалися, прояви внутрішньоальвеолярного набряку і зникали «плівки» в порожнині альвеол. При цьому зберігалися прояви як локального підендотеліального набряку, так і подекуди тотального набряку клітин (Рис. 3.9). Позитивним фактом можна розглядати поява в інтерстиціальному шарі зон потовщення, таким чином вірогідно забезпечувалось виведенням рідини через лімфатичну систему. Не виявлялись зони деструкції АГБ, а також окремих його шарів, особливо в кінці 2-х тижневого спостереження.

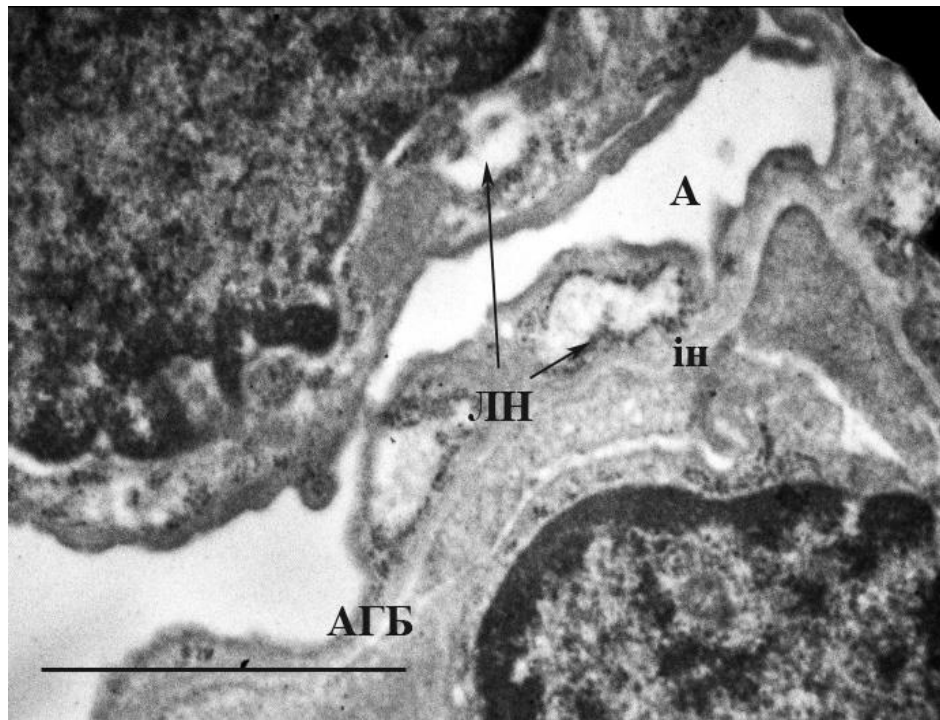


Рис. 3.9 – Зміни ультраструктури тканини легень при лікувальному застосуванні фосфоліпідів. А – порожнина альвеоли, ін – інтестіцій, ЛН – локальний набряк, АГБ – аерогематичний бар'єр. Масштаб 1 мкм.

Поряд із цим слід звернути увагу на суттєву нормалізацію сурфактантної системи легенів: з'являлися ламелярні тільця, які вже містили певну кількість резервного СФ (Рис. 3.10). Незначна його кількість виявлялася і в порожнині альвеол вже навіть на 4-у добу розвитку захворювання.

Під впливом препарату активується мітофагія, що також можна розглядати як певний позитивний факт прибирання пошкоджених мітохондрій (Рис. 3.11). При цьому слід звернути увагу на появу під впливом препарату при експериментальній пневмонії деякої кількості юних МХ, що свідчить про процеси відновлення у мітохондріальному апараті клітин легеневої тканини.

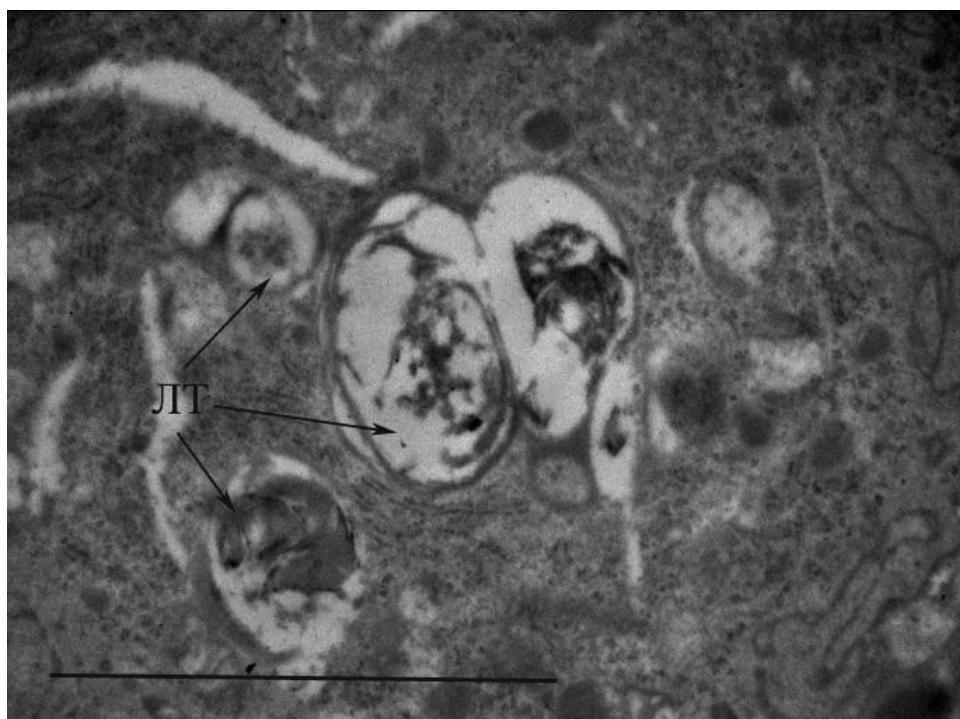


Рис. 3.10. – Стан сурфактантної системи легень при експериментальній пневмонії та застосуванні препарату. ЛТ – ламелярні тільця. Масштаб 1 мкм.

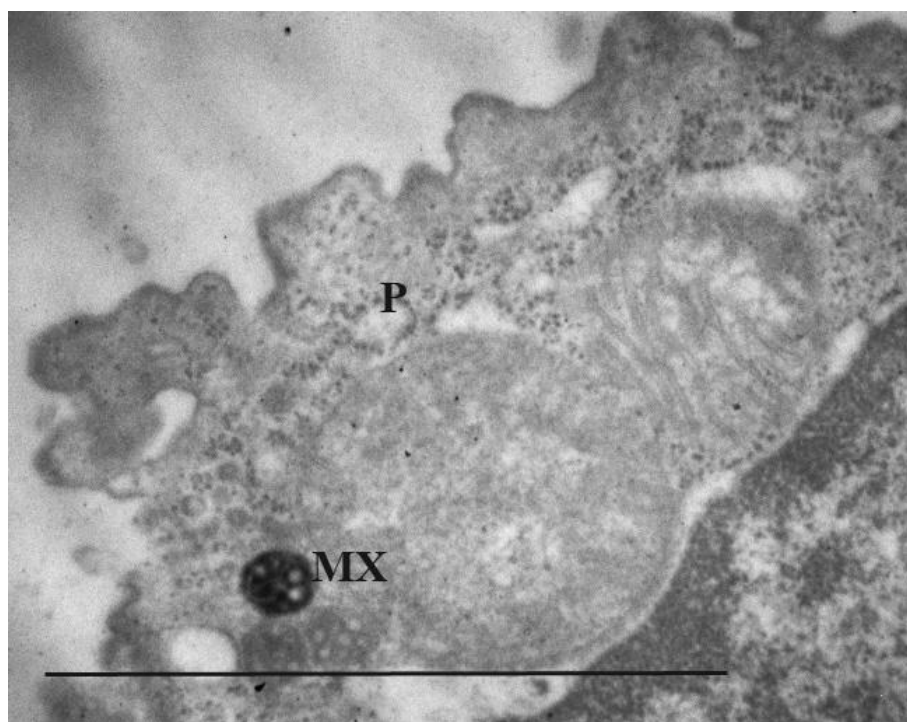


Рис. 3.11. – Мітохондріальний апарат при експериментальній пневмонії та застосуванні препарату. МХ – мітохондрія, Р - рибосоми. Масштаб 1 мкм.

Відзначалося також покращення ультраструктури ендотеліальної вистілки капілярів, клітини якої, як відомо [202] є найбільш чутливими до

несприятливих факторів та патологічних процесів. В ендотеліоцитах спостерігалось відновлення та посилення процесу піноцитозу, що вказує на активацію процесів транспорту в клітинах (Рис. 3.12).

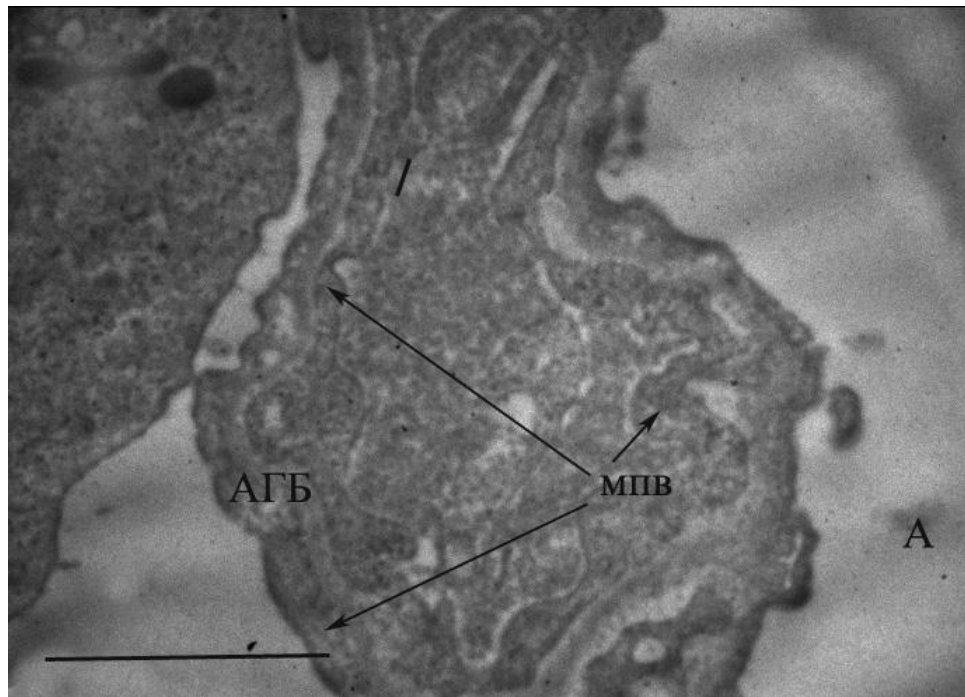


Рис. 3.12. – Активація піноцитозу під впливом фосфоліпідів. А – порожнина альвеоли, АГБ – аерогематичний бар'єр, мпв – мікропіноцитозні везикули. Масштаб 1 мкм.

Активувались не тільки транспортні але й синтетичні процеси про що свідчить збільшення кількості рибосом та полісом, котрі відповідають за синтез білка в клітині (Рис. 3.11).

До 12-ї доби розвитку захворювання стан АГБ у щурів, що отримували Ліпін, показував позитивну динаміку: виражені порушення зберігалися практично лише в клітинах альвеолярного епітелію, а саме спостерігалася гіпергідратація цього шару клітин при загальному зменшенні товщини АГБ в середньому на 60% (відносно середньої арифметичної товщини - з 398 ± 27 до 243 ± 19 нм). При цьому важливо, що повністю нормалізувалась товщина інтерстиціального шару, котрий, очевидно, знову набував здатність регулювати об'єм рідини, яка надходить у тканини АГБ [203].

Якщо звернути увагу на такі показники як кисневий ефект дихального циклу, котрий був знижений на початку розвитку захворювання, і нагадаємо

вказує на ефективність зовнішнього дихання, то протягом двох тижнів ці показники поступово зростали у щурів, лікованих із застосуванням фосфоліпідів, наближаючись до рівня у контрольних тварин (Рис. 3.13).

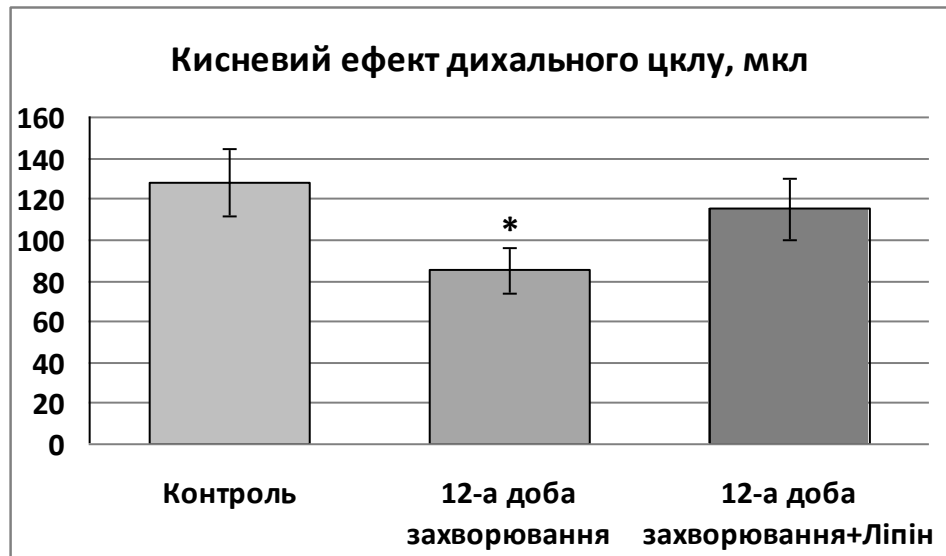


Рис. 3.13. – Показник ефективності зовнішнього дихання в динаміці розвитку та лікування експериментальної пневмонії. * - $p < 0,05$

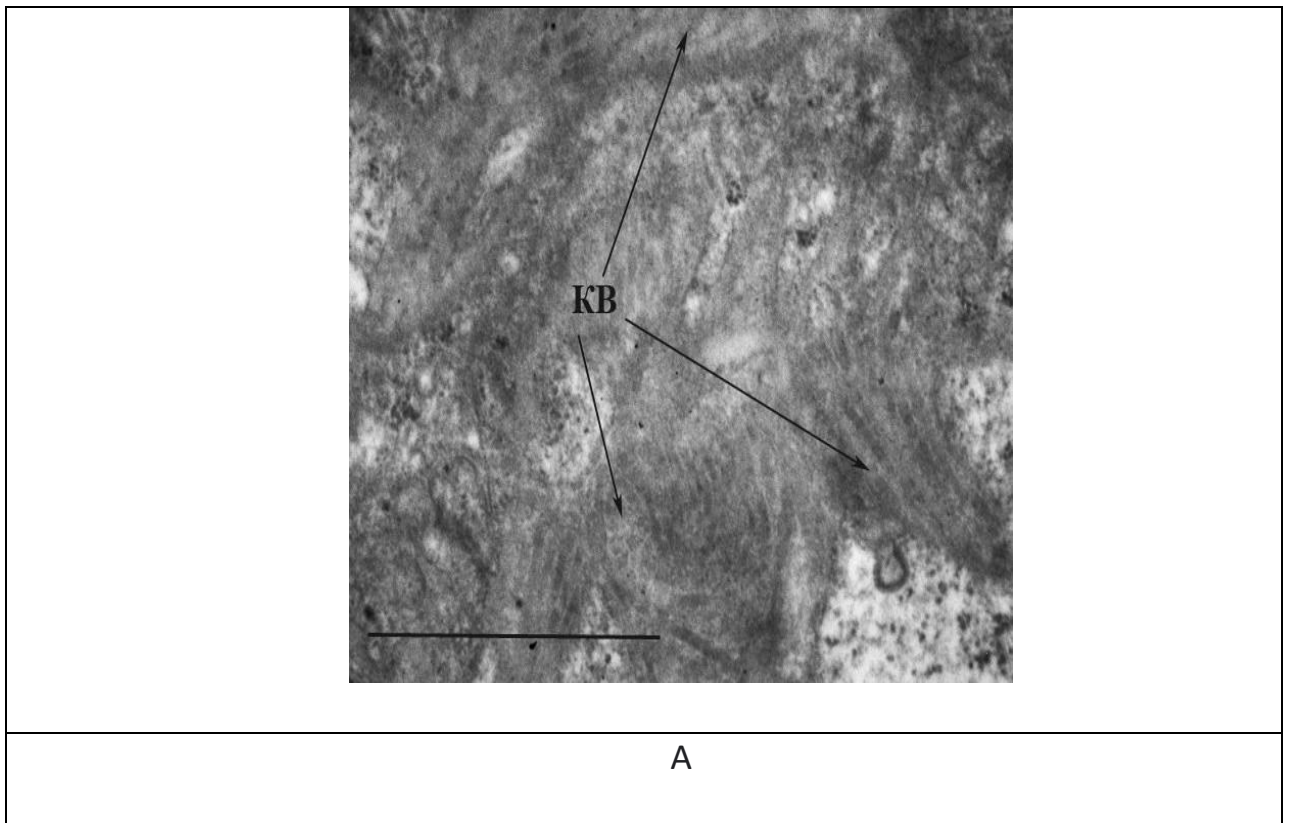
До того ж зміни відбувалися протягом 2 тижнів під впливом препарату і відносно споживання кисню легеневою тканиною. Як ми визначили, цей показник значно знижувався на піку захворювання. Застосування Ліпіну призводило до суттєвої нормалізації цього показника. Хоча VO_2 все ж залишався дещо нижчим від контрольних величин (в середньому на 15%), але наближався до них (досягаючи $3,2 \pm 0,6$ мкл/год/мг сухої речовини). Тобто можна припустити відносну нормалізацію енергетичного метаболізму тканини легень.

Розглянемо стан легеневої тканини через 4 та 6 тижнів після моделювання експериментальної пневмонії у тварин, лікованих без застосування Ліпіну (1 група) та з його використанням (протягом 10 діб) (2 група).

При розтині грудної клітини через 4 тижні після початку розвитку експериментальної пневмонії візуально у 80% тварин 1-ї групи та у 25% тварин 2 групи спостерігалися прояви пневмосклерозу.

Ультраструктура легень у тварин 1-ї групи відрізнялася вираженими

змінами. Насамперед, привертає увагу наявність великої кількості колагенових волокон у стромі легень (Рис. 3.14 А); спостерігалися також ділянки гіалінозу (колагенові волокна розсувалися значною кількістю рідини). Є підстави говорити про «сполучнотканинне переродження» окремих ділянок тканини легень. Спостерігалися також елементи деструкції, утворення пухирів з електронно-оптично прозорим вмістом під аерогематичним бар'єром (Рис. 3.14 Б). [200, 204].



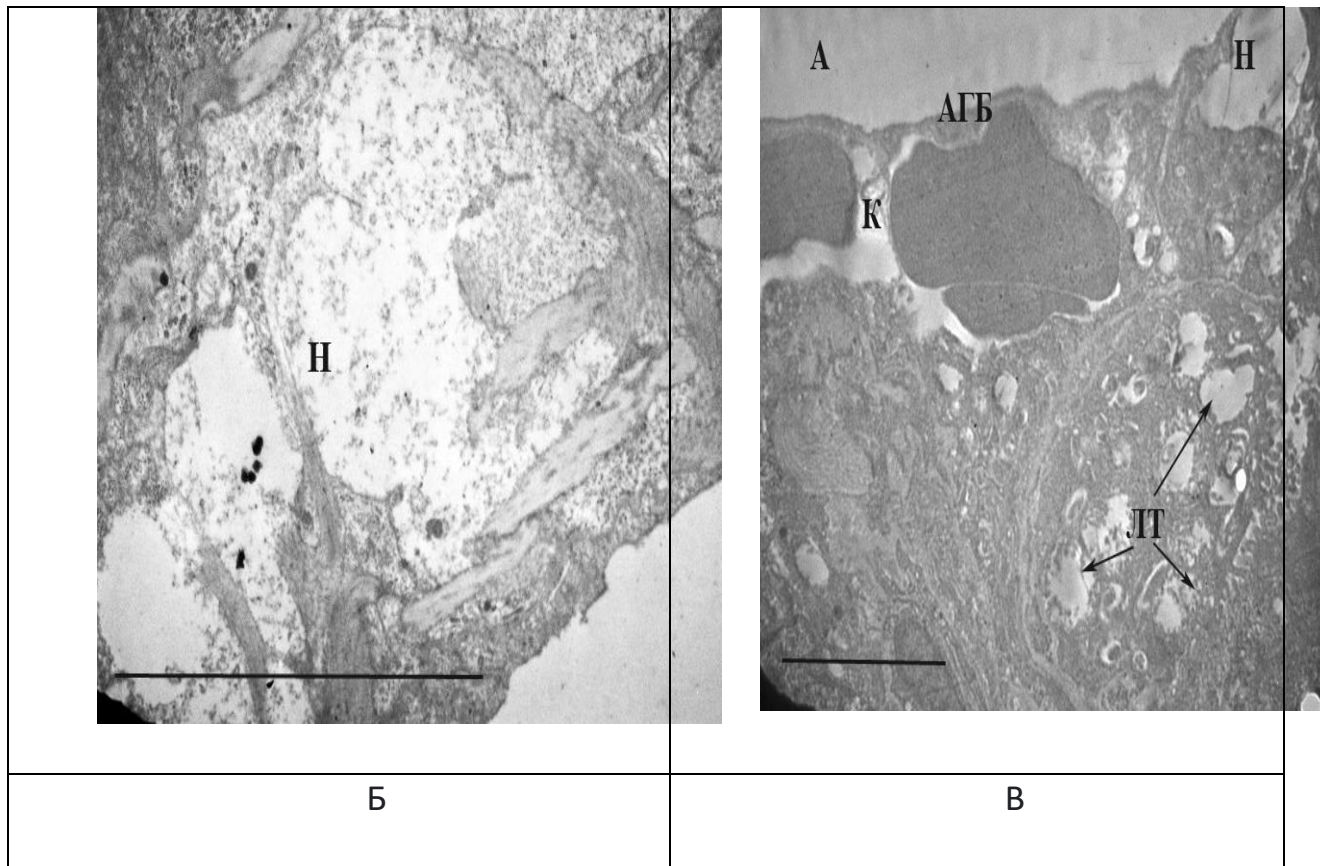


Рис. 3.14. – Ультраструктура тканини легень у щурів через місяць після моделювання експериментальної пневмонії, лікованих традиційно. Н – набряк, А – альвеола, К – капіляр, АГБ – аерогематичний бар'єр, ЛТ – ламелярні тільця. Масштаб 1 мкм.

Набряк був АГБ виражений слабо. Замість цього зустрічалися області бар'єру зі втратою чіткості його обрисів. Ендотеліальний шар виявлявся різко витонченим (становив приблизно 1/4-1/5 частину товщини епітеліального шару, хоча, як правило, вони приблизно рівні) (Рис. 3.14 В). Особливо слід звернути увагу, що подекуди ендотелій був повністю відсутній - спостерігалось «розчинення» цитоплазматичних вуалей ендотеліоцитів із боку АГБ, тобто, капіляр був «обмежений» інтерстиціальним шаром. Інтерстицій виявлявся практично повсюдно більш потовщеним шаром, тобто, в повному обсязі зберігав здатність зв'язувати і дренувати рідину. Інколи визначалася фрагментація альвеолярного епітелію, що призводило до виходу в просвіт альвеол клітинного та неклітинного вмісту. При цьому, загибель альвеолярної вистілки супроводжувалася

заповненням альвеол фібрином, так що альвеоли виявлялись заповненими повітрям лише приблизно на 1/3. Отже в деяких альвеолах зберігалися, попри значну тривалість розвитку захворювання, прояви внутрішньо альвеолярного набряку.

Мітохондрії визначались сильно видозміненими: виявлялася вакуолізація, просвітлення матриксу, дисконкомплексація крист, повна деструкція МХ (кількість структурно змінених органел досягала 12%). Спостерігалася суттєва активація мітофагії (Рис. 3.15 А).

Поряд з цим значно активувався синтез білка, про що свідчить зростання кількості рибосом і полісом. Також виявляли певну кількість первинного сурфактанту в ламелярних тільцях (Рис. 3.15 Б).

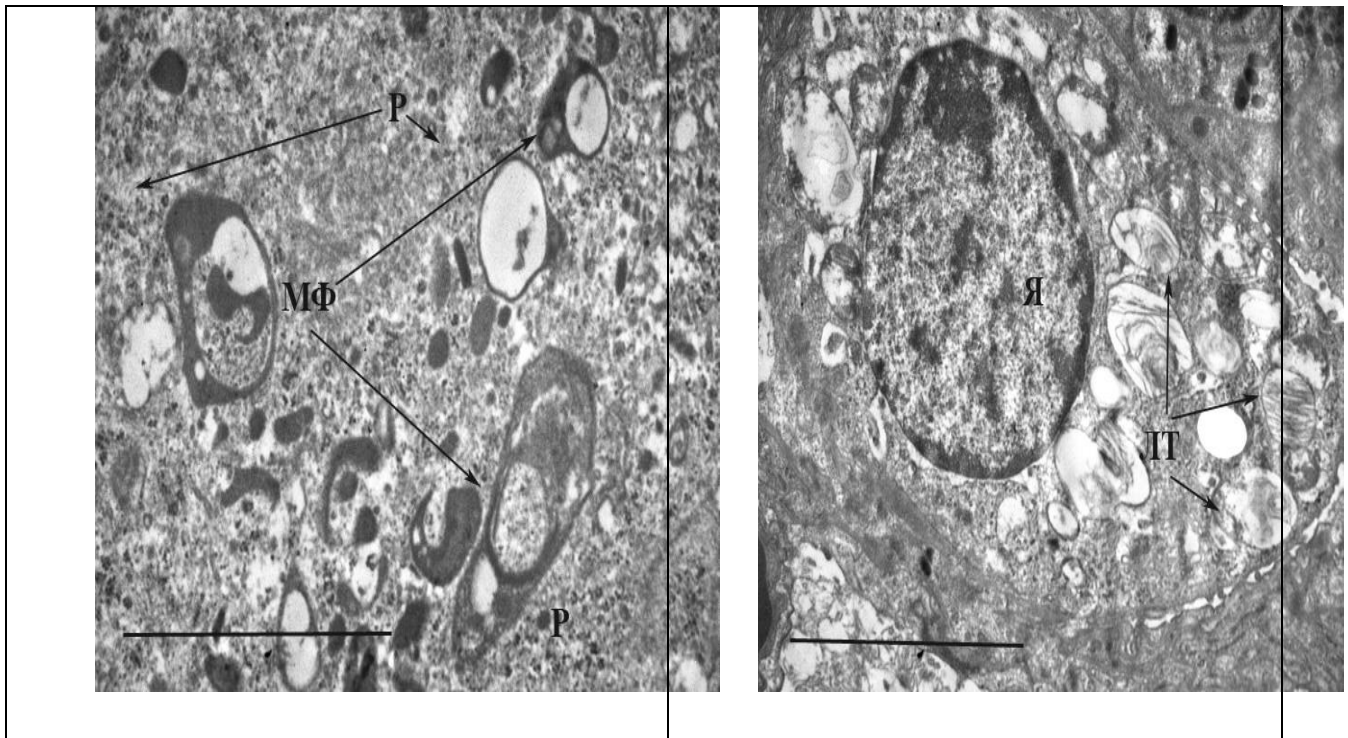


Рис. 3.15. – Ультраструктура тканини легень через 4 тижні традиційного лікування експериментальної пневмонії. МФ – мітофагія, Р – рибосоми, ЛТ – ламелярні тільця, Я – ядро пневмоцита II типу. Масштаб 1 мкм.

Необхідно підкреслити, що спостерігалась досить значна кількість ділянок легень, які мали хорошу (нативну) ультраструктуру. Отже традиційне лікування хоча і не призводило до нормалізації ультраструктури легеневої тканини, проте все ж супроводжувалося певною позитивною

динамікою, подібно до показників функції зовнішнього дихання.

Що стосується тварин, які отримували крім традиційної терапії також і Ліпін, то за збереження певних ультраструктурних порушень, таких, як і у тварин 1-ї групи, відзначено відсутність виходу фібрину в порожнини альвеол. Останнє, мабуть, пов'язане із суттєвим зменшенням кількості ділянок з деструктованим, фрагментованим АГБ, особливо епітеліальним шаром. У цьому випадку природно говорити про збереження хорошої повітряності легень.

Через 6 тижнів після проведення лікування тварин, які отримували традиційну терапію, візуально визначалася наявність ознак пневмосклерозу у більше, ніж 50% щурів; у тварин, лікованих із додаванням липина, лише в 5% щурів візуально легені мали змінені ділянки.

На 6-му тижні після моделювання пневмонії у тварин 1 групи відзначалося загальне поліпшення ультраструктури тканини легень, що виражалося у збільшенні кількості ділянок незміненої стромі легень та АГБ. При цьому зберігалися прояви пневмосклерозу, оскільки все ж мало місце значне проростання колагенових волокон у стромі та міжальвеолярних перегородках, причому іноді спостерігаються ділянки деструкції самих колагенових волокон (Рис. 3.16).

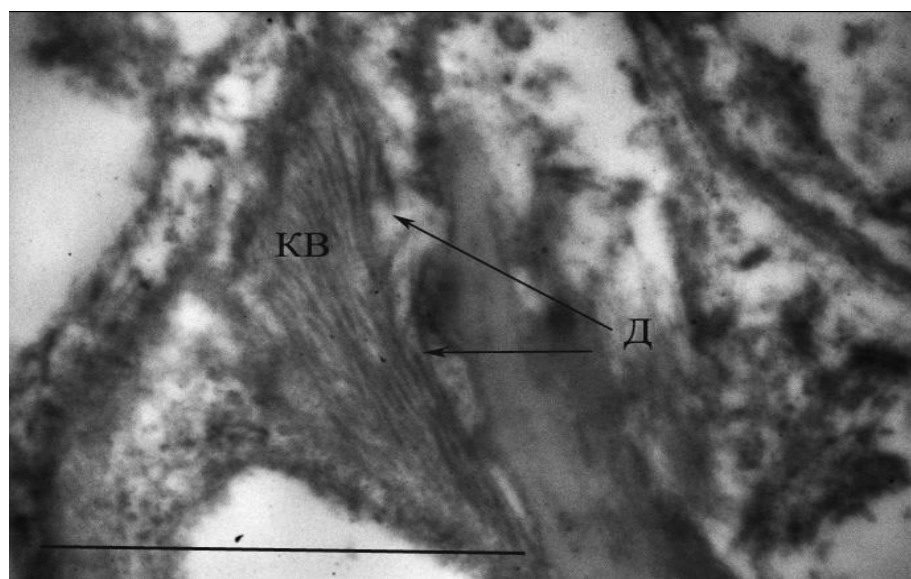


Рис. 3.16. – Колагенові волокна в тканині легень через 6 тижнів традиційного лікування експериментальної пневмонії. KB – колагенові

волокон, Д – деструкція. Масштаб 1 мкм.

Інтерпретація цього факту мабуть вимагає подальшого осмислення, оскільки це можна розглядати або як позитивний факт зменшення пневмосклерозу з подальшим відновленням структури та функції легеневої тканини, або як подальше збільшення деструктивних процесів з наступним розвитком пневмоцирозу. Ми схилиємося до другої думки, оскільки подібну картину ми спостерігали в легенях у людей, померлих з дихальною недостатністю (Рис. 3.17).

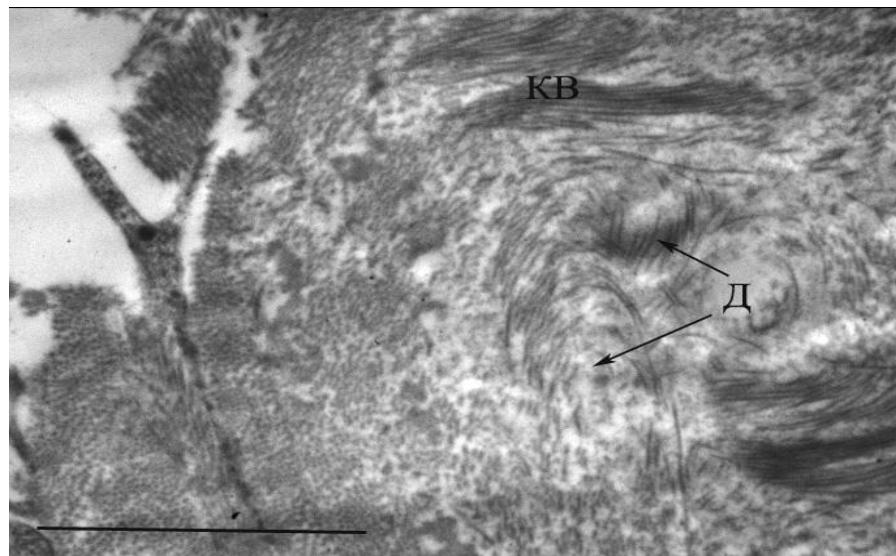


Рис. 3.17. – Ультраструктура легеневої тканини померлої людини. KB – колагенові волокна, Д – деструкція. Масштаб 1 мкм.

Краще збереженим виявлявся і ендотеліальний шар, хоча ділянки деструкції також зберігалися. У клітинах ендотелію посилювався піноцитоз, що може свідчити про активізацію обмінних процесів в АГБ, а отже і у тканині легень. Інтерстиціальний шар залишався потовщеним, проте проявів набряку не спостерігалися. Практично не виявлялось і деструкції епітеліального шару, чим пояснюється різке зменшення кількості альвеол, що містять фібрин (можна говорити лише про поодинокі випадки виходу в просвіт альвеол білкового вмісту).

При цьому збільшувалася кількість активного СФ в порожнині альвеол зі збереженням запустіння ламеллярних тілець в пневмоцитах II типу, що може вказувати на перевищення секреції СФ над його синтезом. Цей факт

вимагає коригуючого впливу на функцію сурфактантної системи легень.

Щодо мітохондріального апарату клітин, то суттєві зміни зберігалися. При цьому спостерігався і позитивний факт - наявність певної кількості юних МХ, що свідчить про можливість оборотності змін мітохондріального апарату при пневмонії шляхом напрацювання нових МХ.

У тварин 2 групи, що додатково отримували фосфоліпиди, ультраструктурні зміни на 6-му тижні після початку експерименту були ще менш виражені. Зберігалися ділянки потовщення інтерстиціального шару, витончення ендотелію без його деструкції. Не спостерігалось альвеол, заповнених вмістом білка, тобто відсутнім був внутрішньо альвеолярний набряк.

Що стосується мітохондріального апарату, то його ультраструктурні зміни носять переважно компенсаторний характер: збільшення кількості юних МХ; МХ із просвітленням матриксу, що прийнято розглядати як показник активації енергетичних процесів (Рис. 3.18). Також активізувалися процеси синтезу білка, про що свідчило значне зростання кількості рибосом та полісом. Тобто синтетичні процеси в тканині легень як відносно білків, так і відносно окремих органел мали тенденцію до збільшення.

Важливим є факт різкого зменшення кількості ділянок тканини легень, що містять колагенові волокна, що свідчить про зменшення проявів пневмосклерозу.

Отже, ми можемо констатувати позитивний лікувальний вплив фосфоліпідів у ліпосомальній формі на тканину легень при експериментальній пневмонії, котрий перевищує вплив традиційного лікування.

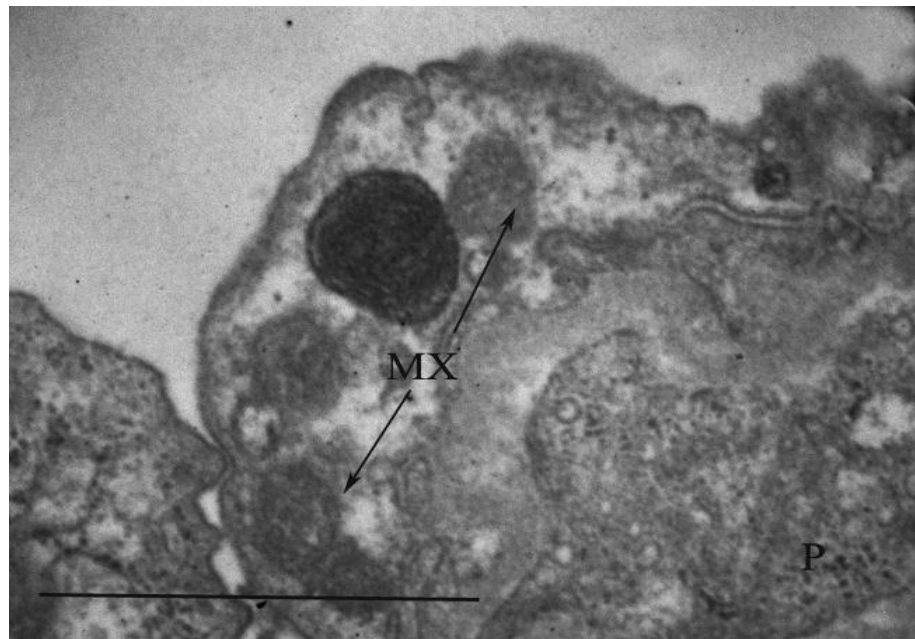


Рис. 3.18. – Мітохондріальний апарат на 6-му тижні розвитку захворювання у щурів, лікованих із застосуванням Ліпіну. МХ – мітохондрії, Р – рибосоми. Масштаб 1 мкм.

Відмічений позитивний вплив фосфоліпідів на ультраструктуру тканини легень можна паралельно проаналізувати з точки зору позитивного впливу на функцію зовнішнього дихання и газообміну. Так нормалізація відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання, кисневого ефекту дихального циклу, тобто ефективності дихання тісно пов'язані з наповненням альвеол рідиною та білковим вмістом, отже з внутрішньоальвеолярним набряком легень. Доставка кисню з альвеол до крові легневих капілярів залежить від ультраструктури АГБ, а саме від його товщини. Споживання кисню тканиною легень безпосередньо обумовлене станом мітохондріального апарату клітин. Отже фосфоліпід в формі ліпосом справляють позитивний вплив на всі означені ланки діяльності дихальної системи більші, ніж традиційні лікувальні підходи. Слід підкреслити, що препарат різко зменшує прояви пневмосклерозу, причому зниження інтенсивності проростання колагенових волокон може завдячувати або первинному зменшенню появи нових волокон, або вторинному зникненню колагенових волокон (як ми зазначали вище) за рахунок компенсаторних механізмів і утворенню нативної легеневої тканини.

Дослідження механізмів цього процесу вимагає подальших досліджень.

Схожі дані були отримані нами при застосуванні фосфоліпідів у ліпосомальній формі для пацієнтів з пневмонією, що супроводжувалась рестриктивною дихальною недостатністю (див. табл. 1). Введення препарату позитивно впливало на функцію зовнішнього дихання вже з 5 дня лікування пневмонії: хоча явища гіпервентиляції і зберігалися, але здійснення газообмінної функції легенів ставало більш ефективним – про це свідчить поступове наближення всіх показників до контрольних величин в кінці терміну спостереження. Через 2 тижні після початку лікування, а особливо, через місяць вже після його припинення достовірних відхилень від контрольних значень величин досліджуваних показників виявлено не було. Це вказує на зростання ефективності та економічності функції зовнішнього дихання та усунення дихальної недостатності [174, 183].

3.3.2. Застосування уридину для корекції морфофункціональних пошкоджень легень при експериментальній пневмонії

Перш, ніж розглянути, чи справляє уридин позитивний вплив на систему дихання при експериментальній пневмонії, слід згадати, що позитивний ефект уридину може бути частково зумовлений функцією мітоКАТФ. Вважається, що дія уридину або його похідних може бути через певні рецептори - UTP, UDP та рецептори уридину PY2. Їх активація безпосередньо впливає на метаболізм [175, 176]. Тому рецептори для уридіфосфатів та уридину пропонуються як мішені для розробки нових лікарських препаратів [170]. Механізми, що опосередковують їхню дію, можуть бути пов'язані зі збільшенням внутрішньоклітинних рівнів UDF та UTF, що призводить до активації мітоКАТФ зі збільшенням енергоємності клітини та інтенсивності енергетичного метаболізму.

Підвищене виробництво прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та інтерлейкін (IL)-1 α , є основною ознакою

запалення. TNF- α та IL-1 α сприяють утворенню активних форм кисню (АФК), які, у свою чергу, активують ядерний фактор транскрипції (NF)- κ B [169] і індукують транслокацію NF- κ B з цитозолу в ядро. H₂O₂ швидко та ефективно активує передачу сигналів NF- κ B, а тривала активація NF- κ B призводить до розвитку окисного стресу [205].

Окислювальний стрес виникає через збільшення виробництва АФК або порушення антиоксидантного захисту, який нейтралізує АФК. Збільшення виробництва АФК мітохондріальним ланцюгом транспортування електронів часто сприяє окислювальному стресу. Таким чином, основні підходи до запобігання або полегшення окисного стресу включають зменшення утворення АФК, особливо в мітохондріях, і посилення антиоксидантного захисту. Дослідники вважають, що природні поживні антиоксиданти знижують активацію передачі сигналу NF- κ B після лікування щурів ліпополісахаридом [206].

Виробництво АФК, пов'язане із запаленням і розвитком окислювального стресу, є важливим фактором пошкодження клітин та органів. При вираженому окислювальному стресі здатність клітин елімінувати АФК виснажується, що, можливо, сприяє синдрому системної запальної відповіді, котра прогресує до синдрому поліорганної дисфункції, який може навіть бути причиною смерті від запалення.

Показано, що уридин може ефективно запобігати окислювальному стресу, наприклад, при ішемії міокарда. Попередня обробка уридином зменшує вироблення АФК міокарда та знижує регуляцію антиоксидантних ферментів міокарда [167]. Захист за допомогою уридину може бути пов'язаний з активацією мітоКАТФ, оскільки уридин є попередником уридиндифосфату (УДФ), який активує мітоКАТФ.

Ми детально зупиняємося на цьому питанні, тому що це досить новий підхід до лікування пневмонії, оскільки фосфоліпіди вже є лікувальними препаратами (зокрема і Ліпін) при терапії патології різних типів. Тому ми також детальніше опишемо наявність чи відсутність впливу уридину на

параметри зовнішнього дихання, газообміну та ультраструктури легеневої тканини.

Отже. В подальшому обговоренні результатів, що стосуються змін вказаних параметрів в динаміці розвитку експериментальної пневмонії за умов застосування уридину, контрольні величини (див. табл. 2) були прийняті за 100%.

Таблиця 2

Характеристики патерну дихання та газообміну у щурів контрольної групи

Частота дихання, хв ⁻¹	Дихальний об'єм, мл	Альвеолярна вентиляція, мл*хв ⁻¹ *100 г ⁻¹	Споживання кисню, мл*100 г ⁻¹	Виділення вуглекислого газу, мл*100 г ⁻¹	Дихальний коефіцієнт	Доставка кисню в альвеоли, мл*хв ⁻¹ *100 г ⁻¹
121,2 ±7,8	2,04 ±0,16	14,41 ±1,01	0,40 ±0,26	7,73 ±0,51	0,78 ±0,14	2,99 ±0,21

Так на піку розвитку ЕП (4-а доба захворювання) відмічалось збільшення вентиляції легенів, яке проявлялося як зростанням хвилинного об'єму дихання (V_E), так і об'єму альвеолярної вентиляції (V_A). Однак, встановлене зростання вентиляторної функції легенів відбувалося малоефективним шляхом в плані забезпечення організму киснем, оскільки один із основних показників ефективності зовнішнього дихання — відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання — був значно нижчим, ніж величини, притаманні контрольним тваринам, і коливався в межах 40–55 % (при контрольних величинах 65–75%). До недостатньої ефективності вентиляції легень слід віднести також зниження парціального тиску кисню ($P_{A}O_2$) та підвищення парціального тиску вуглекислого газу ($P_{A}CO_2$) в альвеолярному повітрі до 80–85 мм рт.ст. і 38–46 мм рт.ст. відповідно (при контрольних величинах 95–105 мм рт.ст. і 35–40 мм рт.ст. (відповідно)). Такі зміни можна розглядати як наявність альвеолярної гіповентиляції при ЕП. В динаміці дослідження виразність виявлених змін

зовнішнього дихання зменшувалася [207]. Тобто динаміка виявлених змін відповідала тій, що визначалась і при дослідженні впливу фосфоліпідів.

Застосування уридину в динаміці розвитку ЕП виявило суттєві відмінності впливу даного препарату на функцію зовнішнього дихання та газообмін залежно від терміну початку використання активатора мітоКАТФ. У дослідженнях, проведених Г.М. Мироною з співавт. [206] було показано, що превентивне введення уридину при неспецифічній запальній реакції, позитивно впливає на енергетичний метаболізм, оксидантно-прооксидантну систему тощо.

Нами ж було показано, що в динаміці розвитку ЕП вплив терміну введення уридину на параметри, що вивчаються, носить часто різноспрямований характер. Таку динаміку можна пояснити тим, що застосування препарату в період, коли зміни ще не наступили (1 група) та на піку розвитку захворювання (2 група), може мати різні точки прикладання.

Так частота дихання (f) була достовірно вищою за вихідний рівень у групі з введенням уридину, проведеним відразу, а при використанні препарату на 5 день експерименту величина f достовірно не відрізнялася від контрольних величин. Надалі достовірних відмінностей від контролю не спостерігалось незалежно від терміну введення препарату та періоду від початку розвитку ЕП (Рис. 3.19). Це можна розглядати як позитивний фактор, оскільки при наявній відомій позитивній динаміці f (і більшості показників функції зовнішнього дихання) при ЕП без її корекції, вони все ж таки не досягають контрольних величин.

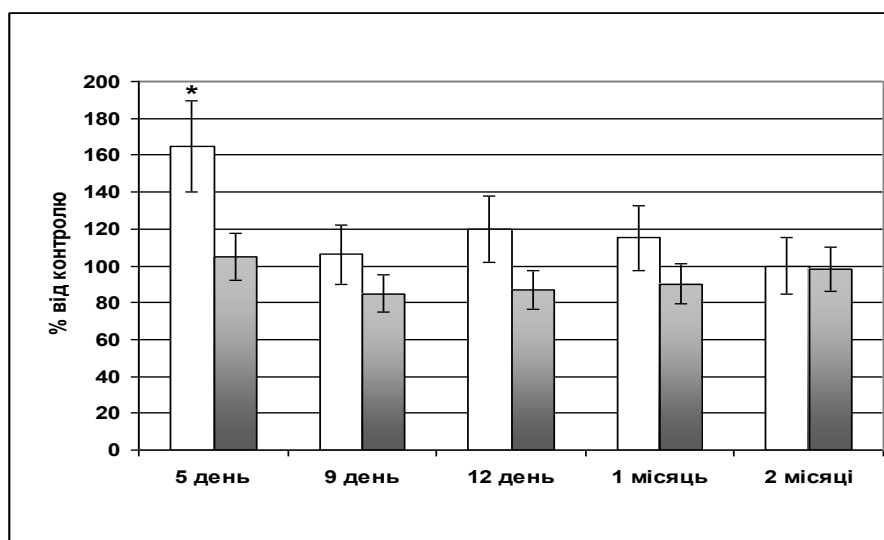


Рис. 3.19. - Зміни частоти дихання в різні терміни застосування уридину при експериментальній пневмонії. * - зміни статистично достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю, прийнятого за 100%.

Дихальний об'єм (V_T) змінювався хвилеподібно протягом експерименту в першій експериментальній групі: знижувався на 5 день, на 9 день не відрізнявся від вихідного рівня, на 12 день достовірно збільшувався по відношенню до контролю через 1 міс. не відрізнявся від вихідного рівня через 2 міс. значно зростав. У другій експериментальній групі показник достовірно не відрізнявся від вихідного рівня до 2-х місяців дослідження, коли спостерігалось достовірне зниження V_T (Рис. 3.20). Динаміка змін хвилинного об'єму дихання загалом повторювала тенденції, виявлені для дихального об'єму.

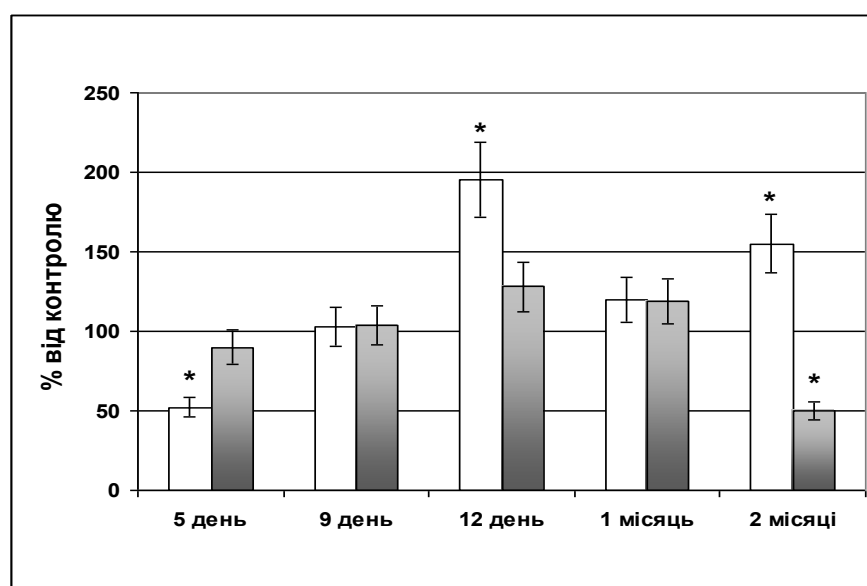


Рис. 3.20. - Зміни дихального об'єму в різні терміни застосування уридину при експериментальній пневмонії. * - зміни статистично достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю, прийнятого за 100%.

Що стосується альвеолярної вентиляції (V'_A), яка визначає обсяг повітря, що бере участь у газообміні і який зменшується при розвиненому запаленні легень, то V'_A була вищою за вихідний рівень починаючи з 12 дня розвитку ЕП в першій експериментальній групі. Це свідчить про позитивну динаміку зміни вентиляторної відповіді та постачання організму киснем, збільшення газообмінної поверхні легень (Рис. 3.21). У другій експериментальній групі спостерігалася тенденція до зниження цього показника протягом усього експерименту, особливо через 2 місяці дослідження.

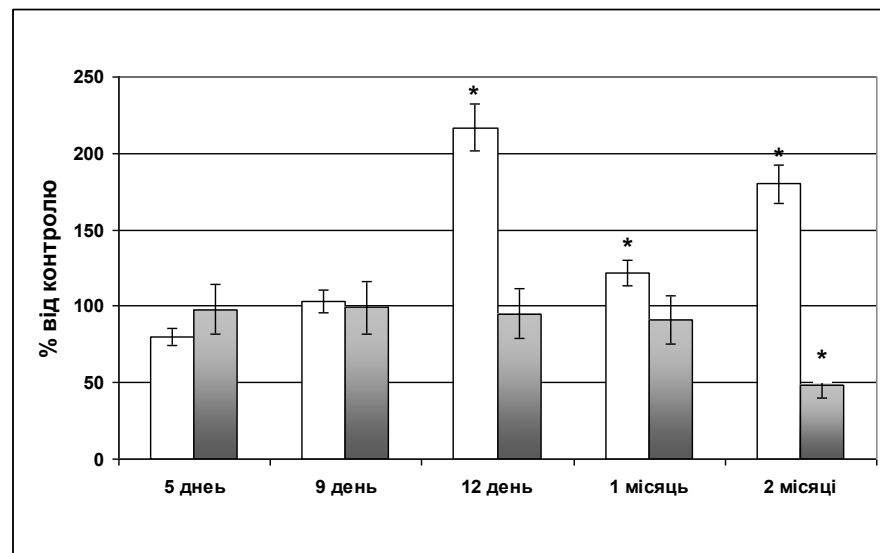


Рис. 3.21. - Зміни альвеолярної вентиляції в різні терміни застосування уридину при експериментальній пневмонії. * - зміни статистично достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю, прийнятого за 100%.

Якщо проаналізувати споживання кисню (VO_2) при нелікованій ЕП VO_2 тканиною легень значно (приблизно на 30 % — з $3,8 \pm 0,2$ до $2,7 \pm 0,2$ мкл/год/мг сухої речовини) зменшилось на 4-й день захворювання, що свідчить про виражене зниження рівня окислювального метаболізму в тканині легень при даному патологічному процесі. В подальшому можна було спостерігати деяке відновлення інтенсивності метаболічних процесів в

легеневій тканині, але і на 12 добу захворювання рівень VO_2 тканиною залишався зниженим у порівнянні із контрольними значеннями в середньому на 15%. Подібні зміни на 4-у та 9-у добу розвитку ЕП спостерігалися і відносно загального VO_2 організмом щурів обох експериментальних груп, тобто при застосуванні уридину в різні періоди розвитку патологічного стану (Рис. 3.22) [174].

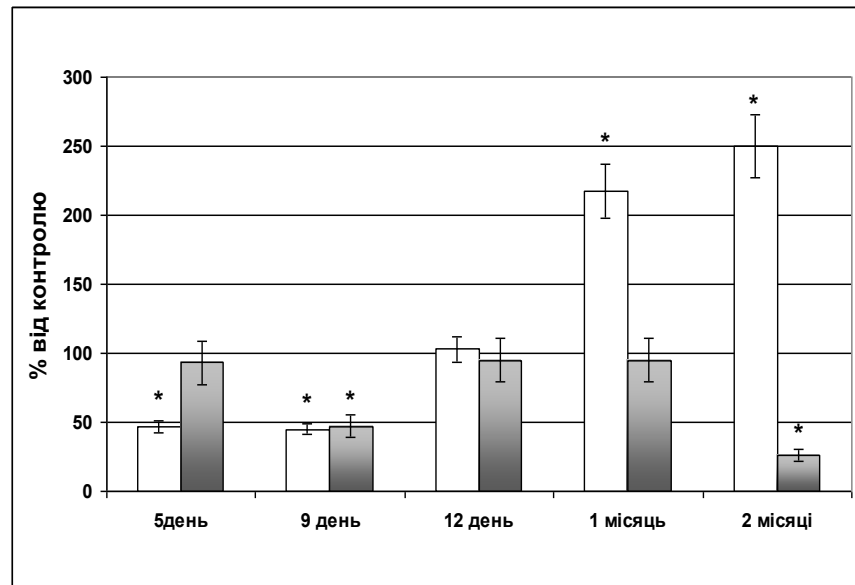


Рис. 3.22. - Зміни споживання кисню тканини легень в різні терміни застосування уридину при експериментальній пневмонії. * - зміни статистично достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю, прийнятого за 100%.

Проте на 12-й день досліджень обидві групи не відрізнялися від вихідного рівня, після чого в першій експериментальній групі споживання значно зростало, досягаючи максимуму через 2 місяці, що дозволяє зробити висновок про нормалізуючий і навіть мобілізуючий вплив препарату на знижений при розвитку пневмонії рівень енергетичного метаболізму.

У другій експериментальній групі, навпаки, VO_2 знижувалося рівня нижче вихідного також до кінця експериментального періоду, що може вказувати на відмінності впливу уридину, що застосовується в різні періоди розвитку ЕП, незважаючи на його здатність позитивно впливати на енергетичний метаболізм, що вимагають подальшого вивчення.

Виділення вуглекислого газу змінювалося подібним чином. Дихальний коефіцієнт (RQ) в обох групах зростав на 9-й день розвитку ЕП (суттєвіше в першій експериментальній групі), після чого зберігалася тенденція його зростання на 12-й день. Далі RQ повертався до вихідних значень.

Застосування уридину мало значний і також різний вплив на економічність зовнішнього дихання залежно від періоду початку застосування препарату. Так кисневий ефект дихального циклу (VO_2/f) знижувався по відношенню до вихідного рівня у другій експериментальній групі більшою чи меншою мірою протягом усього періоду дослідження. Що стосується першої експериментальної групи, то подібна динаміка спостерігалася на початковому періоді розвитку ЕП (з 5 до 12 добу дослідження), але через місяць, а особливо через 2 міс. даний показник значно зростав і був (у 2 та 3 рази відповідно) вище за вихідний рівень (Рис. 3.23). Такі зміни можна трактувати як показник суттєвого підвищення ефективності кисневих режимів організму.

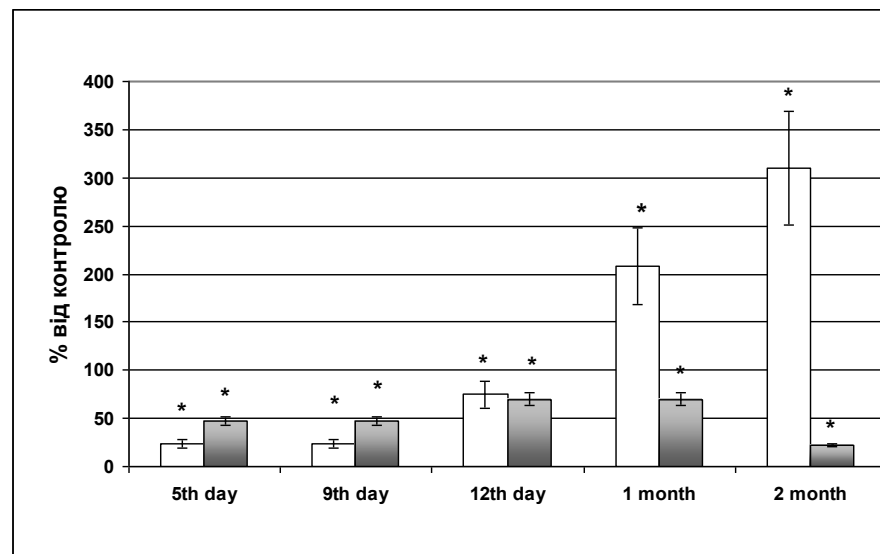


Рис. 3.23. - Зміни кисневого ефекту дихального циклу в різні терміни застосування уридину при експериментальній пневмонії. * - зміни статистично достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю, прийнятого за 100%.

На користь такого твердження свідчить і динаміка зміни доставки кисню до альвеол (O_2 доставка): у першій експериментальній групі вже починаючи з 12 дня, показник різко зростав, достовірно відрізняючись від вихідного рівня;

така динаміка трохи меншою мірою зберігалася остаточно періоду дослідження (Рис. 3.24). У другій групі O_2 доставка не відрізнялася від вихідного рівня, знижуючись через 2 місяці дослідження.

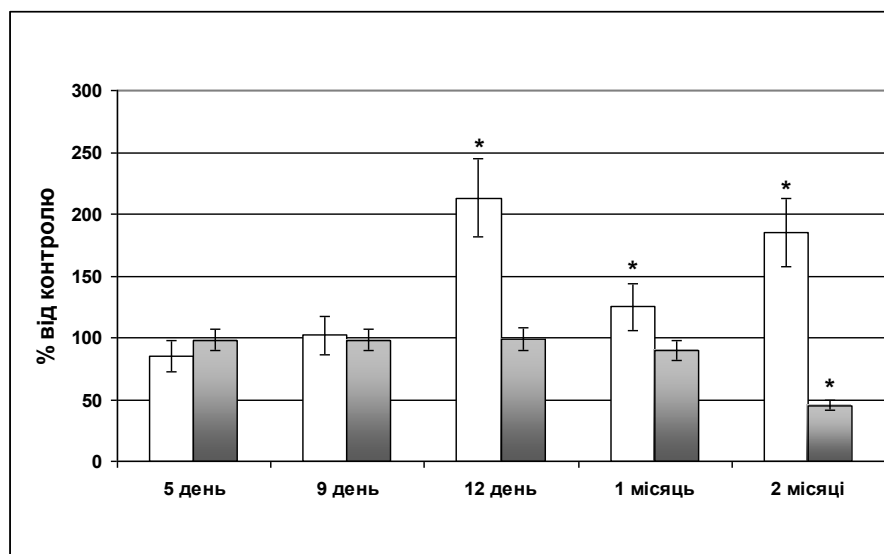


Рис. 3.24. - Зміни доставки кисню до альвеол в різні терміни застосування уридину при експериментальній пневмонії. * - зміни статистично достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю, прийнятого за 100%.

У цьому зв'язку можна відмітити особливості динаміки екстракції кисню з альвеол (O_2 екстракція). O_2 екстракція знижувалася на 9 та 12 день в обох експериментальних групах щодо вихідного рівня; через місяць і до кінця експерименту в першій групі цей показник достовірно зростав щодо вихідного значення (на 55 і 45% відповідно), а в другій – також підвищувався, проте лише до вихідного рівня.

Таким чином, проведені дослідження показали істотні відмінності впливу уридину на функцію зовнішнього дихання (тобто, мабуть, і активність мітохондріального АТФ-залежного K^+ каналу) при ЕП в залежності від періоду початку його застосування. Використання уридину відразу виглядає більш ефективним і справляє навіть стимулюючу дію на дихальну функцію тривалий проміжок часу. Початок використання уридину на четвертий день частково нормалізує показники дихання, але через 1 міс. спостерігається пригнічення функцій дихальної системи, яке, вірогідно,

надалі може посилюватись. Причини відмінностей виявленої динаміки потребують подальшого вивчення [197].

Нам необхідно було дослідити, яким чином уридин впливає на ультраструктуру тканини легень в означені періоди експерименту.

По-перше, можна було очікувати, що активація мітоКАТФ, в першу чергу, повипливає на ультраструктуру МХ. Але ми отримали достовірні результати про те, що з самого початку розвитку експериментальної пневмонії і до 2 місяців дослідження в легенях тварин, котрі отримували уридин за обома схемами спостерігали активацію синтезу білка (кількість рибосом та полісом зростала у 3-6 разів з 50 од./мкм² в контролі до 150-300 од./мкм² в залежності від часу спостереження) (Рис. 3.25 А). По-друге, спостерігалася також і активація транспортних процесів в ендотелії легеневих капілярів також протягом усього періоду дослідження (Рис. 3.25 Б).

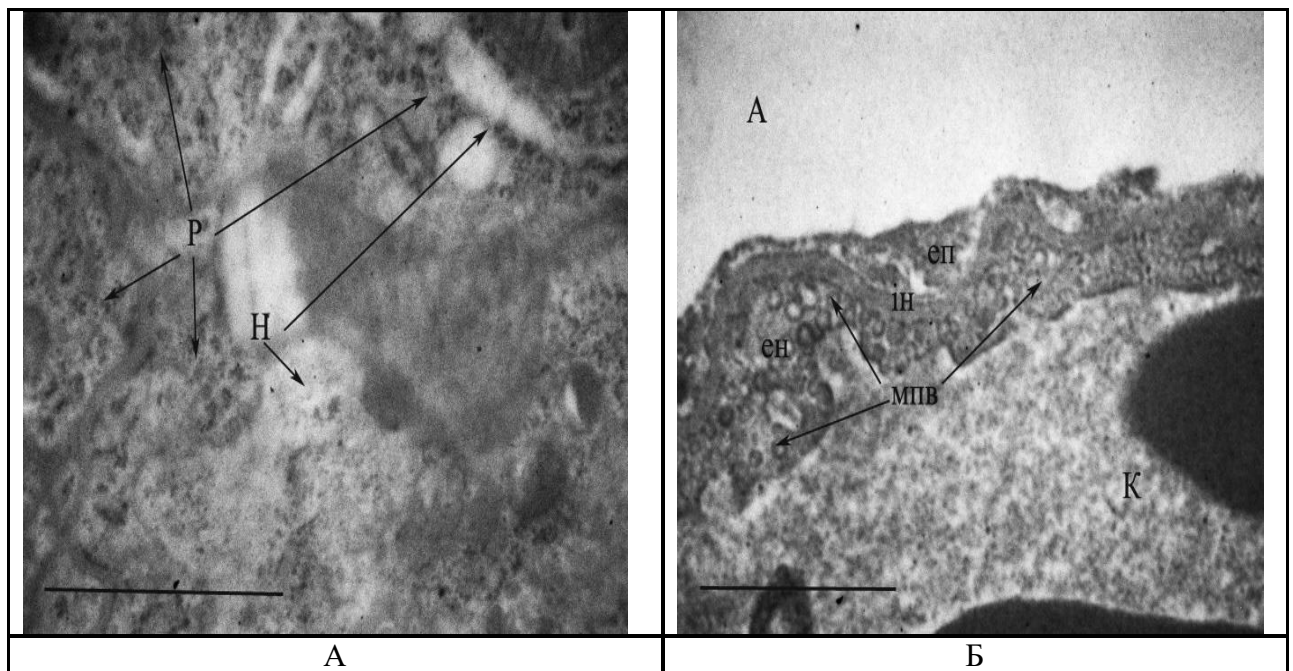


Рис. 3.25. – Вплив уридину на синтетичні та транспортні процеси в тканині легень. Р – рибосоми, Н – набряк, А – альвеола, еп – епітелій, ін – інтерстіцій, ен – ендотелій, мпв – мікропіноцитозні везикули, К – капіляр. Масштаб 1 мкм.

Починаючи з 12-ї доби розвитку захворювання спостерігалась поява активного СФ в порожнині альвеол (Рис. 3.26 А) та збільшення кількості

резервного СФ в ламелярних тільцях (Рис. 3.26 Б) та активувався ядерно-цитоплазматичний транспорт (Рис. 3.26 В).

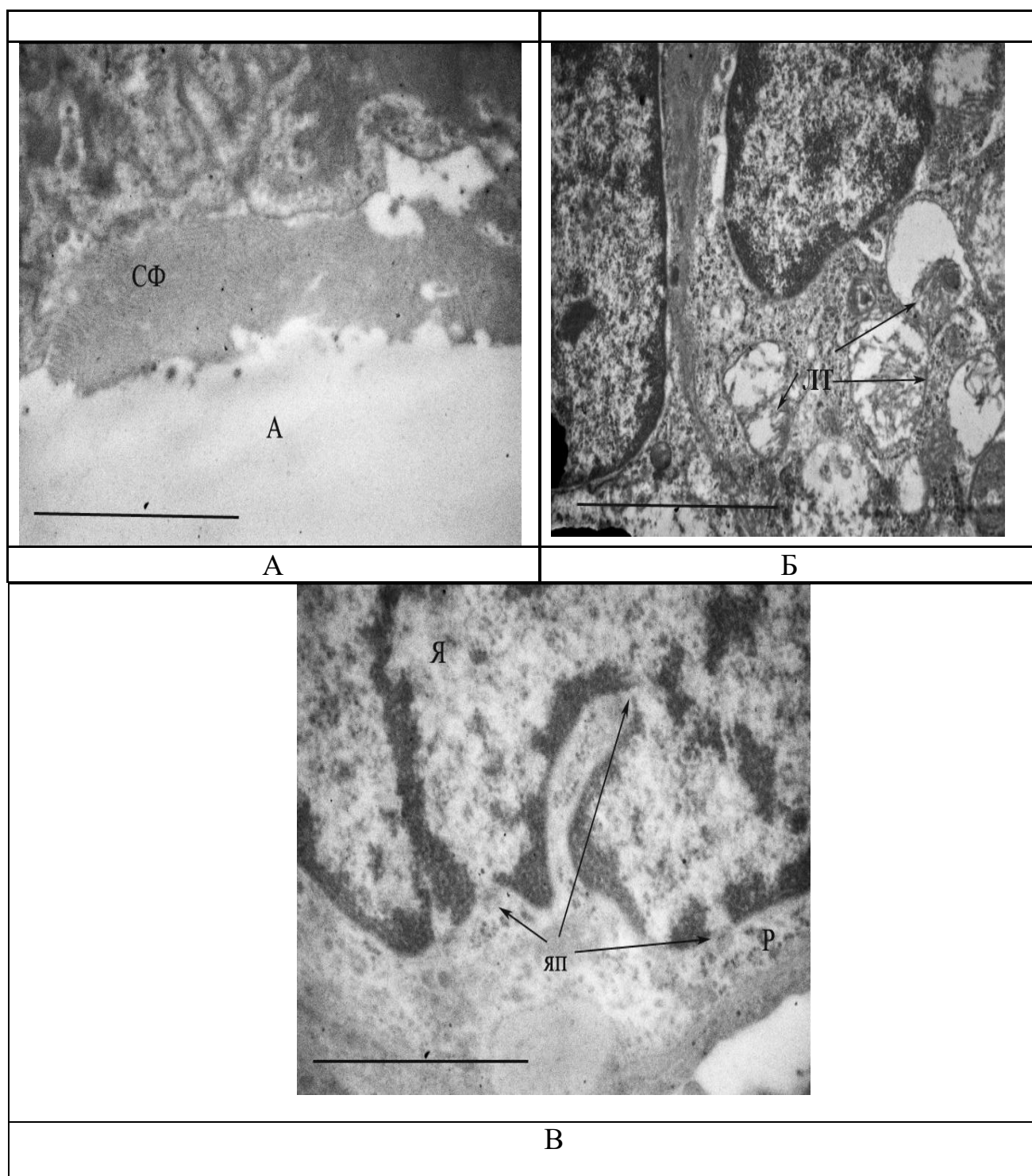


Рис. 3.26. – Сурфактантна система та ядерно-цитоплазматичний транспорт в тканині легень під впливом уридину при експериментальній пневмонії. А – альвеола, СФ – сурфактант, Р – рибосоми, ЛТ – ламелярні тільця, яп – ядерна пора. Масштаб 1 мкм.

Отже, синтетичні та транспортні процеси в тканині легень посилювалися під впливом уридину починаючи вже з 4 доби розвитку запалення, тобто вже на його піку.

Що стосується набрякових процесів. Плівкоподібних утворень в альвеолах не спостерігалось протягом усього дослідження. При цьому незначний внутрішньоальвеолярний набряк подекуди спостерігався ще на 8-у добу патологічного процесу, а набряк АГБ – ще на 12 добу: набряк переважно епітеліального шару обмежував вихід білків та рідкої частини плазми крові в порожнину альвеол (Рис. 3.27).

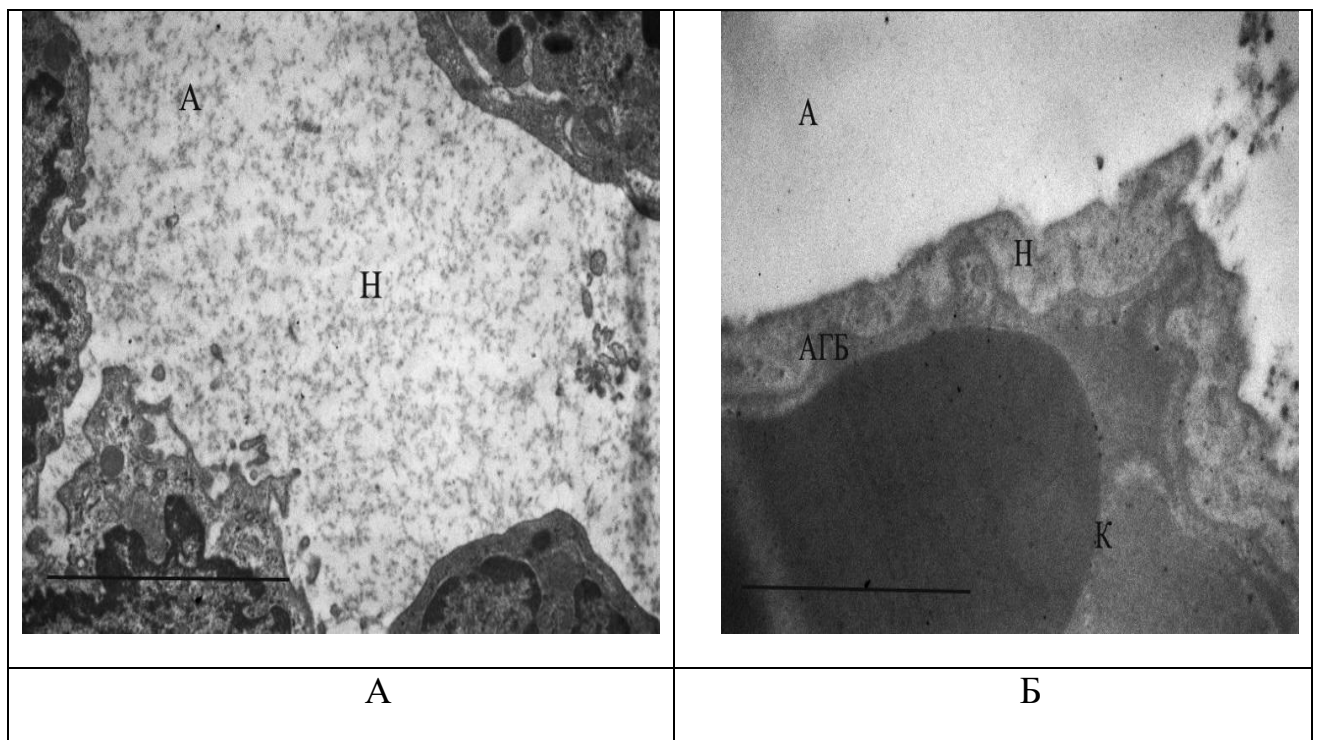


Рис. 3.27. – Набрякові процеси в тканині легень при експериментальній пневмонії та застосуванні уридину. А – альвеола, Н – набряк, АГБ – аерогематичний бар'єр, К – капіляр. Масштаб 1 мкм.

Слід зазначити, що при застосуванні уридину з першого дня формування патологічного процесу в легеневій тканині відмічалась більша кількість структурно не змінених ділянок. З цим може бути пов'язане зростання через 1-2 місяці обстеження показника екстракції кисню з альвеол, а отже збільшення та/чи нормалізація ефективності дихання.

Щодо ультраструктури мітохондріального апарату легеневої тканини були отримані не зовсім очікувані результати але такі, що пояснюють динаміку змін споживання кисню тканиною. В першому періоді розвитку пневмонії спостерігалось погіршення ультраструктури МХ, особливо у щурів, які отримували уродин з 4-5 дня експериментальної пневмонії. При першому та другому обстеженні споживання достовірно знижувалося відносно контрольних значень, на 12 добу – дорівнювало контролю, а наступні два обстеження виявили різке зростання споживання O_2 в групі тварин, котрі отримували препарат з першого дня захворювання, а в другій дослідній групі, коли уридин починали застосовувати після розвитку патологічних змін ультраструктури, цей показник знижувався, найбільше через 2 місяці. Якщо подивитись на ультраструктурні зміни МХ можна побачити, що в перші періоди мали місце більш чи менш виражені порушення (Рис. 3.28), які переважно полягали у частковій чи повній вакуолізації.

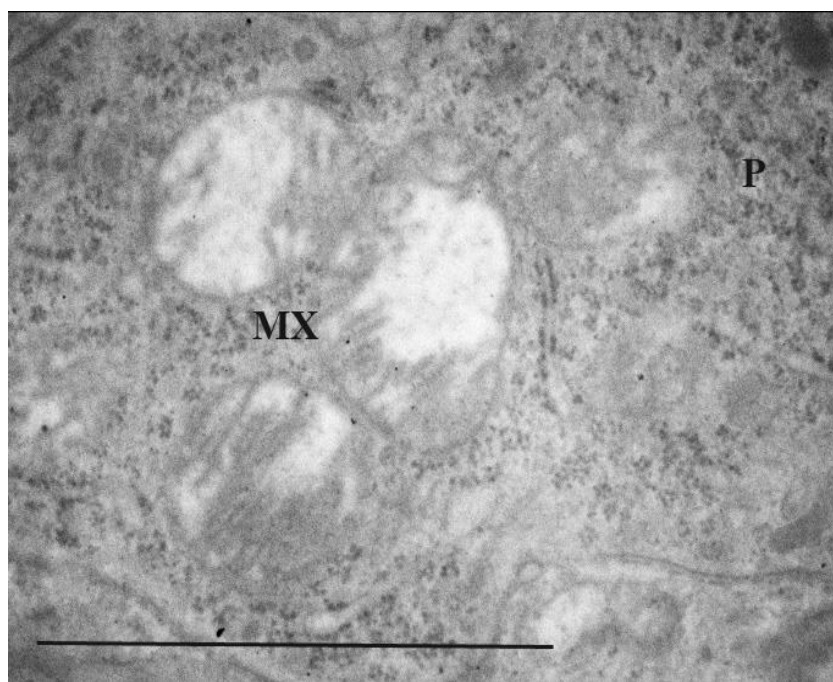


Рис. 3.28. – Зміни мітохондріального апарату легеневої тканини в перші періоди лікування уридином експериментальної пневмонії. Р-рибосоми, МХ – мітохондрії. Масштаб 1 мкм.

Через 1 та 2 місяці застосування препарату з 4-5 доби захворювання спостерігалась різка активація мітофагії зі збільшенням кількості мітофагосом у 2-2,5 рази (Рис. 3.29). Тобто в цей період стан МХ не дозволяв забезпечувати адекватний енергетичний метаболізм з оптимальним споживанням кисню тканиною.

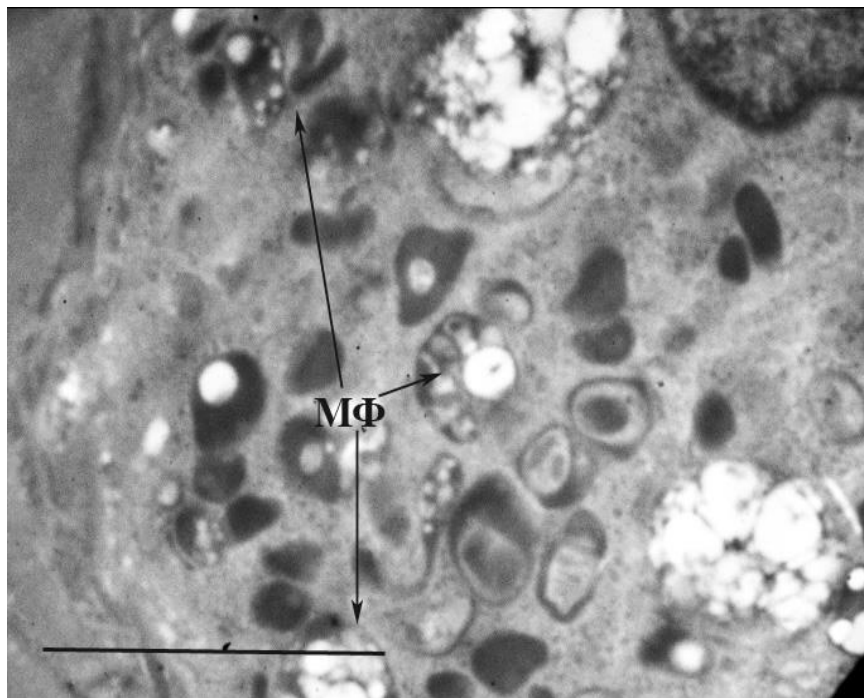


Рис. 3.29. – Активація мітофагії в тканині легень. МФ – мітофагосми. Масштаб 1 мкм.

В групі тварин, котрі отримували уридин з першого дня розвитку захворювання більшість МХ, починаючи з 12 доби дослідження мали переважно нативну структуру (структурно змінених органел було $7,8 \pm 0,6\%$), що реалізувалось у зростанні споживання кисню (Рис. 3.30).

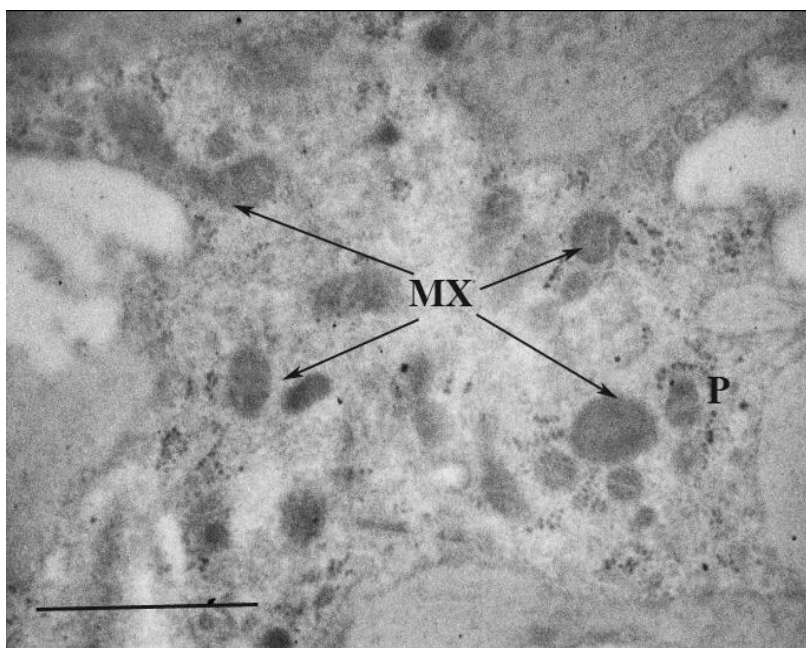


Рис. 3.30. – Стан мітохондрій в легеневій тканині у пізні строки дослідження при застосуванні уридину з першого дня експериментальної пневмонії. Р – рибосоми, МХ – мітохондрії. Масштаб 1 мкм.

Однак особливо цікавим виявився факт, який стосується безпосередньо пневмосклерозу.

При обстеженні через 2 тижні близько 7-10% площі поля мікроскопу займали колагенові волокна (Рис. 3.31), то через 1 і 2 місяці не було виявлено ознак проростання колагенових волокон в тканині легень у щурів, котрі отримували уридин як з першої, так і з 4-5 доби розвитку експериментальної пневмонії. Причому, якщо більш позитивний вплив препарату на показники зовнішнього дихання спостерігався при ранньому початку лікування, то формування пневмосклерозу від цього не залежало. Для пояснення цього факту потрібно проводити додаткові дослідження. Ми можемо лише спробувати висунути деяке припущення, хоча патогенез легеневого фіброзу ще недостатньо вивчений і остаточної ясності в діагностиці та лікуванні цього захворювання немає [208].

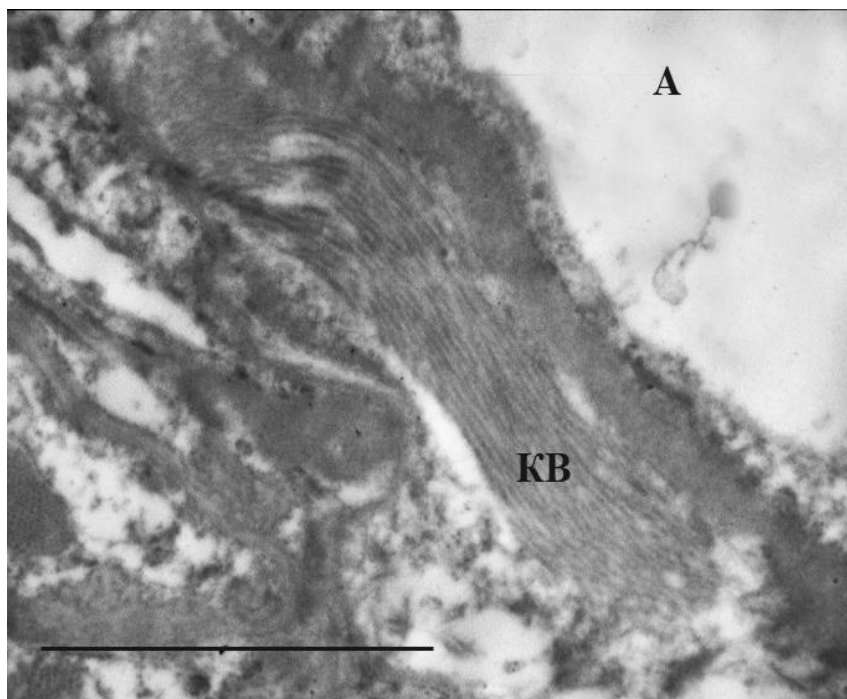


Рис. 3.31. – Проростання колагенових волокон у тканині легень через 2 тижні розвитку захворювання та лікуванні уридином. А – альвеола, KB – колагенові волокна. Масштаб 1 мкм.

Фіброз – це відповідь на пошкодження тканин, яка характеризується надмірним відкладанням компонентів сполучної тканини матриксу, переважно, локальними мезенхімальними клітинами, що викликає порушення функції органу і є наслідком патологічного процесу дезадаптивної репарації, який може відбуватися як під час, так і після запальної відповіді. При прогресуванні фіброзу відбувається епітеліально-мезенхімальний перехід – складний процес, при якому термінально диференційований епітелій перетворюється на фібробласти та міофібробласти. Визначається утворення та накопичення білків екстрацелюлярного матриксу за рахунок мезенхімальних клітин. Збільшення білків екстрацелюлярного матриксу пов'язане зі збільшенням популяції міофібро бластів, що експресують α SMA та віментин. Наявність α SMA+ міофіброblastів вважається основним джерелом патологічного накопичення позаклітинного матриксу при фіброзі. Такі процеси відбуваються і при оксидативному стресі [209]. Колагенові волокна формуються шляхом фібриллогенезу за допомогою білків декількох інших класів, включаючи інші

типи колагенів, глікопротеїни, протеоглікани, що використовуються для формування різних типів тканин з різних комбінацій одних і тих же основних білків. Біосинтез колагену — складний ферментативний багатостадійний процес, який повинен бути забезпечений достатньою кількістю вітамінів і мінеральних елементів та, природно, енергії.

З іншого боку, підвищене вироблення прозапальних цитокінів є основною особливістю розвитку запалення. Слід пам'ятати, що активація (відкриття) АТФ-залежних калієвих каналів є природною адаптаційно-компенсаторною реакцією на порушення енергетичного забезпечення життєво важливих процесів. Попереднє лікування уридином запобігало підвищенню рівня всіх вивчених цитокінів. Таким чином, сам уридин або уридінфосфати, рівень яких збільшується після лікування уридином, мабуть, пригнічують прозапальні реакції. Механізми, що опосередковують ефекти уридину, регулюються активацією синтезу глікогену та відкриттям мітоКАТФ, що, у свою чергу, збільшує енергетичний потенціал клітини та знижує окислювальний стрес [206]. Як відмічалось вище, основні підходи до запобігання або пом'якшення окислювального стресу включають зниження утворення активних форм кисню, особливо в мітохондріях, та посилення антиоксидантного захисту. При високому окислювальному стресі здатність клітин елімінувати активні форми кисню виснажується, а попереднє лікування уридином знижує їх вироблення.

Означені різноманітні механізми розвитку запалення і формування пневмосклерозу, в першу чергу, відіграють роль на тканинному рівні, а системні реакції проявляються, вірогідно, пізніше, як відповідь на метаболічні перебудови. Мабуть саме тому спостерігаються відмінні зміни параметрів зовнішнього дихання та газообміну в залежності від періоду початку лікування, а тканинна реакція виникнення пневмосклерозу формується саме у відповідь на активацію мітоКАТФ за допомогою уридину.

Резюме із стислим викладенням матеріалу розділу:

Проведені дослідження переконливо показують, що як у випадку експериментальної пневмонії в гострому періоді та при хронізації процесу, так і у осіб з хронічною пневмонією порушення патерну дихання, газообміну та метаболічних процесів в легеневій тканині відбуваються схожі зміни її ультраструктури та формування пневмосклерозу різного ступеня виразності. Можна вважати, що виявлені порушення зовнішнього дихання значною мірою обумовлені саме такими структурними змінами.

Застосування фосфатидилхолінових ліпосом, введених екзогенно, підвищує ефективність вентиляторної функції легенів. Ліпін має нормалізуючий вплив на знижений внаслідок розвитку захворювання рівень енергетичного метаболізму в організмі; нормалізує споживання кисню, сприяючи більш швидкому відновленню оптимальної інтенсивності обмінних процесів, зокрема, вірогідно, і у мітохондріях клітин.

Відмічений позитивний вплив фосфоліпідів на ультраструктуру легеневої тканини можна паралельно проаналізувати з точки зору позитивного впливу на функцію зовнішнього дихання и газообміну. Так нормалізація відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання, кисневого ефекту дихального циклу, тобто ефективності дихання тісно пов'язані з наповненням альвеол рідиною та білковим вмістом, отже з внутрішньоальвеолярним набряком легень. Доставка кисню з альвеол до крові легневих капілярів залежить від ультраструктури АГБ, а саме від його товщини. Споживання кисню тканиною легень безпосередньо обумовлене станом мітохондріального апарату клітин. Отже фосфоліпід в формі ліпосом справляють позитивний вплив на всі означені ланки діяльності дихальної системи більші, ніж традиційні лікувальні підходи. Слід підкреслити, що препарат різко зменшує прояви пневмосклерозу, причому зниження інтенсивності проростання колагенових волокон може завдячувати або первинному зменшенню появи нових волокон, або вторинному зникненню колагенових волокон (як ми зазначали вище) за рахунок компенсаторних механізмів і утворенню нативної легеневої тканини.

Дослідження механізмів цього процесу вимагає подальших досліджень.

Щодо позитивного ефекту уридину він може бути частково зумовлений функцією мітоКАТФ. Вважається, що дія уридину або його похідних може відбуватись через певні рецептори, активація яких безпосередньо впливає на метаболізм. Тому для розробки нових лікарських препаратів пропонуються рецептори для уридинфосфатів та уридину, як мішені. Вірогідно, підвищення внутрішньоклітинних рівнів UDF та UTF, що призводить до активації мітоКАТФ, запускає механізми, які можуть бути пов'язані зі збільшенням енергоємності клітини та інтенсивності енергетичного метаболізму.

Виробництво АФК, пов'язане із запаленням і розвитком окислювального стресу, є важливим фактором пошкодження клітин та органів. При вираженому окислювальному стресі здатність клітин елімінувати АФК виснажується, що, можливо, сприяє синдрому системної запальної відповіді, котра прогресує до синдрому поліорганної дисфункції, який може навіть бути причиною смерті від запалення.

Показано, що уридин може ефективно запобігати окислювальному стресу, позитивно впливаючи на функцію зовнішнього дихання.

Слід відмітити, що відсутність повного паралелізму між змінами зовнішнього дихання та ступенем ультраструктурних змін в тканині легень можливо залежить від обраного шляху лікування, тобто від того на яку ланку та, особливо, за яким механізмом впливає препарат на систему дихання та газообмін, зокрема при пневмонії, схильної до хронізації.

Публікації результатів, висвітлених у розділі [157, 178, 179, 183, 197, 200, 201, 204, 207]:

1. Tsapenko K, **Shapovalova A**, Timchenko O, Golovko A, Rozova E, Portnichenko A. *Peculiarities of the influence of mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels activation on the function of external respiration under experimental pneumonia.* Fiziol. Zh. 2021; 67(6): 52-

59. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.06.052> Scopus, Q4; фахове видання, категорія А

2. Розова К, **Шаповалова А.** *Клінічна ефективність застосування фосфоліпідів у пацієнтів із рестриктивною дихальною недостатністю, зумовленою запаленням легеневої тканини.* Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2023; № 2 (53): 15-20. DOI: <http://doi.org/10.30978/ТВ-2023-2-15> Scopus; фахове видання, категорія А

3. Розова К, **Шаповалова А.** *Ультроструктурні особливості розвитку експериментальної пневмонії.* Науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі читання. "Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми", Івано-Франківськ, 19-20 вересня, 2019, с.58-60

4. **Шаповалова А,** Розова К. *Ультроструктурні перебудови тканини легень в динаміці розвитку експериментальної пневмонії.* VIII національний конгрес патолофізіологів України. Патологічна фізіологія - охороні здоров'я України, Одеса, 2020-2021 р., с.216-218

5. **Shapovalova A,** Aliiev R, Rozova E. *A new approach to correction of pulmonary tissue ultrastructure damage under experimental pneumonia.* The 11th International scientific and practical conference "Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects" (April 24-26, 2022) MDPC Publishing, Berlin, Germany. 2022, p.50-51

6. **Шаповалова А,** Цапенко П, Тимошенко К, Розова К. *Структурно-функціональні взаємозв'язки у системі зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії.* IV scientific and practical conference of students and young scientists with international participation «From experimental and clinical pathophysiology to the achievements of modern medicine and pharmacy» May 19, 2022 Kharkiv. – Х.: Вид-во НФаУ, 2022. с.349-352

7. **Шаповалова А,** Розова К. *Функціональні особливості у системі зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії.* XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії

надзвичайних факторів на організм» м.Тернопіль, 26-28 жовтня, 2022 р., с.72

8. **Шаповалова А, Розова К.** *Зміни ультраструктури легень при експериментальній пневмонії та у осіб з рестриктивною дихальною недостатністю.* V науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації ", м. Харків, 18 травня 2023 р., НФаУ, 2023., с.324-326

9. **Шаповалова А.** *Ефективність застосування препарату Ліпін-Біолік® в комплексному лікуванні рестриктивної дихальної недостатності, обумовленої гострою пневмонією та пневмонією з затяжним перебігом.* Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2023», Полтава, Україна, 1 грудня 2023, с.45-46

РОЗДІЛ 4.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пневмонія наразі залишається актуальною проблемою практичної медицини, оскільки може супроводжуватися тяжкими ускладненнями і мати небезпечні для життя наслідки [210, 211]. Особливе місце в структурі захворюваності посідає пневмонія зі схильністю до затяжного перебігу або так звана хронічна пневмонія. Під «зтяжною» або «повільно регресуючою» позалікарняною пневмонією розуміють такі випадки захворювання, коли рентгенологічні зміни зберігаються достатньо тривалий час і перевищують очікувані терміни зворотного розвитку вогнищево-інфільтративних змін у легенях [212].

Зниження імунної відповіді внаслідок змін специфічних і неспецифічних факторів захисту: зниження активності Т- і В-лімфоцитів, зменшення синтезу інтерферонів, пригнічення комплементу та фагоцитозу, порушення активності макрофагів, що сприяє повільному регресу запального вогнища в легенях, відіграють провідну роль у розвитку затяжних пневмоній. Через особливість будови тканини вони реалізуються своєрідно. Чинники уповільненого відновлення легеневої тканини дуже різноманітні та пов'язані з механізмами розвитку пневмонії, особливостями клінічного перебігу та лікування захворювання. Порушується проникність легневих капілярів, пошкоджуються як цитоплазматичні мембрани ендотеліальних та епітеліальних клітин, так і мембрани клітинних органел, зокрема МХ, порушуються ультраструктури АГБ з ділянками набряку та деструкції тканин, в результаті чого розвивається інтерстиціальний набряк, з наступним внутрішньоальвеолярним набряком. Такі пошкодження на структурному рівні в результаті позначаються на функції дихання та постачанні організму киснем.

Наслідком перенесеного запалення легень, який може бути викликаний безліччю етіологічних факторів та не розв'язуватись протягом часу і викликати відкладення фіброзної тканини в легенях є пневмосклероз.

Пневмосклероз — це хронічне прогресуюче захворювання легень, яке характеризується потовщенням фіброзних альвеолярних стінок, що призводить до порушення газообміну, обмеженню дихальних шляхів і, як наслідок, до дихальної недостатності [213, 214]. Смертність і розповсюдженість пневмосклерозом продовжують зростати через постійне удосконалення методів діагностики, а також старіння населення та на сьогодні складає близько 10 випадків на 100 000 населення для ІЛФ та 19,4 випадків на 100 000 населення для інтерстиціальних захворювань легень [215, 216].

Донедавна вважалось, що нижні дихальні шляхи людей стерильні. Тепер визнано, що епітеліальна поверхня дихальних шляхів колонізована складною та динамічною мікробіотою, що зветься «легеневим мікробіомом». Останні дослідження показали, що зміни навантаження, різноманітність складу легеневого мікробіома в дихальних шляхах пацієнтів з фіброзом можуть сприяти розвитку та прогресуванню захворювання [217].

Тому залишаються недостатньо вивченими механізми розвитку пневмосклерозу і зміни, що відбуваються в легеневій тканині при хронізації запального процесу в легенях. Ці факти безперечно уповільнюють швидкість розробки новітніх терапевтичних підходів для лікування такої пневмонії.

В цій роботі були показані зв'язки морфофункціональних перебудов в системі зовнішнього дихання, дослідження яких може стати підґрунтям для розробки нових ефективних підходів до лікування пневмонії. На теперішній час тільки два препарати схвалені FDA для лікування пневмосклерозу — нінтеданіб та пірфедінон [218, 219, 220], але і їх терапевтична ефективність обмежена [221] і не може забезпечити повне виліковування. Однак на клінічному етапі лікування пацієнтів з запаленням легень існує безліч сполук, які могли б принаймні полегшити прогресування фіброзу.

За даними літератури відомо, що в основі синдрому дихальної недостатності взагалі і, зокрема, рестриктивної патології лежить порушення газообміну в легенях. Це може проявлятися зниженою розтяжністю легеневої тканини, ускладненням їх розширення і, у свою чергу, зменшенням газообмінної поверхні та об'єму легенів. Причиною цього може бути сполучнотканинне переродження легенів, що в результаті призводить до зменшення легеневого об'єму та збільшення мертвого дихального об'єму, внаслідок чого погіршується газообмін. Залишається несформованим уявлення, до якої міри розвивається і чи не розвивається фіброзне переродження легеневої тканини при хронізації запального процесу в легенях, що супроводжується дихальною недостатністю.

За даними, що були отримані нами в результаті дослідження на фоні ЕП розвивалася дихальна недостатність, яка супроводжувалась зниженням насичення артеріальної крові киснем, зменшенням використання кисню, що призводило до зростання альвеоло-артеріальної різниці за киснем, насичення киснем венозної крові. Слід зазначити, що при цьому збільшувався мертвий дихальний простір, зменшувалось співвідношення альвеолярної вентиляції і хвилинного об'єму дихання та кровотоку. Ці зміни, вірогідно, вказували на зниження ефективності та економічності зовнішнього дихання, які розвивалися з початку захворювання (максимально на 5 добу) і тривали принаймні протягом місяця [157, 178].

В роботі нами було показано, що при моделюванні гострої ЕП відбуваються суттєві порушення АГБ. Найбільш виражені вони стають на 4-у добу розвитку ЕП. Спостерігається десквамація і некроз альвеолярного епітелію з утворенням в просвіті альвеол гомогенних плівок типу гіалінових мембран. Показано, що в цей період зростає товщина АГБ у 2,5 рази (з 163 ± 8 до 400 ± 28 нм). Цей показник поступово зменшується до 12-ї доби ЕП. Відбувається деструкція клітинних органел, особливо МХ: спостерігалось їх набухання, розплавлення крист, вакуолізація, порушення цілісності як внутрішньої так і зовнішньої мітохондріальних мембран, що характеризує

погіршення, а часто і нездатність, МХ забезпечувати адекватну енергопродукцію. Одночасно з цим збільшується кількість лізосом, особливо вторинних, які щільно прилягали до МХ, це прийнято вважати ознакою активації дегенеративних процесів в МХ і перенапруження їх функцій відносно енергозабезпечення тканини. Виявлялася практично повна відсутність СФ будь якого різновиду. Лише на 12-у добу мала місце поява незначної кількості СФ в порожнині альвеол при збереженні майже повного спустошення ламелярних тілець у пневмоцитах II типу.

Через 4 тижні нелікованої ЕП спостерігалася наявність значної кількості колагенових волокон в стромі легень, а також ділянки гіалінозу. Це може бути підставою говорити про «сполучнотканинне переродження» легенів. При цьому прояви набряку тканини легенів виявляються слабо. МХ сильно видозмінені: виявляється вакуолізація, просвітлення матриксу, дисконплексація крист, повна деструкція МХ. Лізосом мало, вони переважно первинні, що не характерно для станів, що супроводжуються деструктивними процесами.

На 6-му тижні ЕП зберігалися прояви пневмосклерозу, мало місце значне проростання колагенових волокон в стромі і міжальвеолярних перетинках, причому іноді спостерігалися ділянки деструкції самих колагенових волокон, що можна розглядати як поглиблення деструктивних процесів з подальшим розвитком пневмоцирозу. Щодо МХ, то їх суттєві зміни зберігаються [204].

Схожі зміни ми спостерігали і у хворих на пневмонію з хронічним перебігом хвороби. У таких пацієнтів хвороба супроводжувалась дихальною недостатністю, переважно рестриктивного типу. Вже через місяць після початку захворювання в середньому 30-45% легеневої тканини було представлено сполучною тканиною. Ще більш значні пошкодження ультраструктури виявлялися в легенях у осіб, які померли від легеневої патології з діагностованою дихальною недостатністю. У цьому випадку більше 50% легеневої тканини складалось зі сполучнотканинних волокон.

Перелічені зміни обумовлюють підґрунтя до функціональних та часто незворотних структурних механізмів розвитку затяжного перебігу пневмонії, що проявляється прогресуючим розростанням сполучної тканини легень, поглибленням блоку гемомікроциркуляторного русла, глибоким арегеногенаторним порушенням стінки альвеол із розвитком дистрофії та некрозу, різкою проліферацією макрофагів та інфільтрацією ними стінки альвеол, інтерстицію та сполучної тканини, на відміну від звичайного перебігу патології [104].

При моделюванні ЕП найбільші функціональні зміни дихання спостерігаються на 5-у добу розвитку захворювання та зберігаються, за відсутності лікування, протягом, що найменше 2-х міс. дослідження.

Збільшення вентиляції легень, якого було недостатньо для забезпечення організму киснем, спостерігалось на піку розвитку ЕП. На користь цього також свідчили зниження парціального тиску кисню в альвеолярному повітрі та підвищення парціального тиску вуглекислого газу в альвеолярному повітрі. Що дає підставу говорити про наявність альвеолярної гіповентиляції та порушення процесів окислювального метаболізму. Було показано, що в динаміці дослідження зменшувалася виразність виявлених змін зовнішнього дихання.

Схожа динаміка метаболічних процесів вказує на можливість розвитку при ЕП вторинної тканинної гіпоксії, причиною якої у даному випадку виступає респіраторна гіпоксія, яка розвивається через невідповідність доставки кисню до його споживання.

Як правило при лікуванні подібної патології виникає потреба у застосуванні лікувальних засобів, які не завжди є ефективними, що подовжує період видужання або переводить процес у хронічну форму [9].

Нами було відзначено, що за допомогою застосування препаратів на основі фосфоліпідів в ліпосомальній формі у щурів, досягається суттєве покращення структурно-функціонального стану легеневої тканини за рахунок здатності препарату безпосередньо відновлювати цілісність

клітинних мембран та мембран клітинних органел.

Це можна розглядати як можливу причину позитивних змін в тканині легень, що обумовлюється оптимізацією енергетичного метаболізму навіть за умов моделювання ЕП.

Це також підтверджується аналізом та оцінкою клінічної ефективності застосування фосфоліпідів у пацієнтів з рестриктивною дихальною недостатністю, обумовленою запаленням легеневої тканини. Введення препарату мало позитивний вплив на функцію зовнішнього дихання вже з 5 дня лікування пневмонії. І хоч явища гіпервентиляції зберігалися - здійснення газообмінної функції легенів ставало більш ефективним.

Також ми можемо стверджувати, що активація мітоКАТФ за допомогою уридину суттєво зменшує структурні порушення при розвитку ЕП, що підтверджується нашими власними дослідженнями [206]. Уридин володіє протизапальним [161, 162] та протифібротичним [163] ефектами, а також має антиоксидантну [164, 165] та омолоджуючу дію [166]. Причому позитивний вплив безпосередньо на дихальну недостатність більше проявляється у випадку початку лікування відразу із виникненням захворювання, коли негативні зміни дихання, газообміну та легеневої ультраструктури ще не встигли сформуватися. Вплив же уридину на розвиток та формування пневмосклерозу не залежить від терміну початку лікування і проявляється при патологічному процесі і змінах ультраструктури легеневої тканини, що вже розвинулися.

З наших дослідів можна зробити висновок, що активація мітоКАТФ за допомогою уридину є принципово новим шляхом усунення вказаних змін ультраструктури легеневої тканини, тобто попереджає перехід гострої пневмонії в хронічну та значно зменшує прояви такого ускладнення як пневмосклероз.

ВИСНОВКИ

Згідно поставлених у дисертаційній роботі цілей і завдань були проаналізовані морфофункціональні особливості розвитку пневмосклерозу та досліджені ефективні шляхи його лікування та зроблені наступні висновки:

1. На піку розвитку ЕП відмічалось збільшення вентиляції легень, недостатнє для забезпечення організму киснем. Це підтверджувалось і іншими показниками, що вказують на низьку ефективність та економічність зовнішнього дихання, про що, наприклад, свідчать зміни відношення альвеолярної вентиляції до хвилиного об'єму дихання — значне зниження, і коливання в межах 40–55 % (при контрольних значеннях 65–75%), зменшення кисневого ефекту дихального циклу на піку захворювання на 38,5%; спостерігалось зниження парціального тиску кисню в альвеолярному повітрі та підвищення парціального тиску вуглекислого газу в альвеолярному повітрі. Така динаміка це свідчить про наявність альвеолярної гіповентиляції і порушення процесів окислювального метаболізму. В динаміці дослідження вираженість виявлених змін зменшувалася.

2. Пошкодження ультраструктури тканини легенів спостерігаються максимально на 5-у добу розвитку захворювання. Особливе значення для екстракції кисню з альвеол тобто для його дифузії з альвеол в кров легеневих капілярів має гіпергідратація АГБ – товщина АГБ зростала з 163 ± 5 нм до 384 ± 32 нм, причому переважно за рахунок ендотеліального шару, а інтерстиціальний шар не виконує одну із своїх важливих компенсаторних функцій – збір надлишку рідини для подальшого дренажу через лімфатичну систему. Важливими є і пошкодження мітохондріального апарату легеневої тканини - загальна кількість МХ достовірно зменшувалась, а кількість пошкоджених органел значно зростала з $9,6 \pm 0,2$ до $7,5 \pm 0,6$ од/10 μm^2 та з $4,6 \pm 0,2$ до $16,2 \pm 3,4$ % контролі, відповідно, посилювався процес мітофагії. Зміни більшою чи меншою мірою зберігалися, за відсутності ефективного лікування, що найменше протягом 2-х місяців дослідження, до них додавалось формування пневмосклерозу зі значним проростанням

колагенових волокон.

3. Зміни вентиляторної функції легенів у пацієнтів з пневмонією та пневмосклерозом можна пов'язати зі змінами в ультраструктурі легеневої тканини, а саме, значною мірою, з інтерстиціальним та внутрішньо альвеолярним набряком. Зростання вентиляторної функції легенів, яке виявлялося гіпервентиляцією та збільшенням частоти дихання з $10,5 \pm 0,7$ хв⁻¹ в контролі до $17,2 \pm 1,6$ хв⁻¹ (на 63,8%), було недостатньо ефективним в плані забезпечення організму киснем завдяки відносно вираженішим змінам часових, а не об'ємних (дихальний об'єм зростав на 29,6%) параметрів зовнішнього дихання. Отримані дані свідчать про те, що такі показники як співвідношення альвеолярної вентиляції і хвилинного об'єму дихання, споживання кисню, хвилинного об'єму кровотоку, насичення артеріальної крові киснем, напруження кисню в артеріальній та венозній крові робили внесок у збільшення альвеоло-артеріальної різниці за киснем, отже у зниження ефективності зовнішнього дихання.

4. Показано, що при ЕП і у пацієнтів з хронічним перебігом пневмонії та дихальною недостатністю відбуваються схожі зміни ультраструктури легенів та формування пневмосклерозу різного ступеня виразності: набрякові процеси різної локалізації, порушення функції сурфактантної системи, різноманітні порушення ультраструктури мітохондрій, проростання колагенових волокон. Враховуючи схожість змін морфологічної структури легенів у пацієнтів та при ЕП, можливо і доцільно використовувати однакові підходи до лікування.

5. До початку лікування зовнішнє дихання пацієнтів характеризувалось, як показано, достовірним зниженням його ефективності та економічності. Застосування фосфоліпідів у ліпосомальній формі позитивно впливало на відновлення функції зовнішнього дихання, починаючи вже із 5-го, а особливо з 10-го дня лікування.

6. Застосування екзогенно введених експериментальним тваринам фосфоліпідів та активація мітохондріальних АТФ-залежних К⁺-каналів на

різних етапах розвитку захворювання підвищує ефективність вентиляторної функції легенів. При застосуванні коригуючих засобів відбувається поступова нормалізація морфологічного стану легеневої тканини. При цьому позитивний ефект застосування фосфоліпідів полягає у зменшенні проявів пневмосклерозу – через 1 місяць лише 25% тварин мали ознаки пневмосклерозу, а через 2 місяці їх кількість зменшувалася до 5%. При застосуванні активатора мітоКАТФ ані через, ані через 2 місяці у тварин проявів пневмосклерозу не виявлялось, отже активація мітоКАТФ здатна завадити формуванню ультраструктурних проявів пневмосклерозу незалежно від строку початку лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. Global health estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva; 2018.
2. Пневмонія чи COVID-19? [Інтернет]. 2020. Доступно на: <https://www.vz.kiev.ua/pnevmoniya-chy-covid-19/>
3. 12 листопада – Всесвітній день боротьби з пневмонією (World Pneumonia Day) [Інтернет]. 2023. Доступно на: <https://www.dolc.dp.ua/wpress/?p=6992>
4. Ohkura N, Kasahara K, Watanabe S, Hara J, Abo M, Sone T, et al. Dynamic-ventilatory digital radiography in air flow limitation: a change in lung area reflects air trapping. *Respiration*. 2020;99(5):382-388. doi: 10.1159/000506881
5. Fiorentino G, Esquinas AM. Restrictive lung disease: Low EPAP — Good ventilation. Is it real? *Chron Respir Dis*. 2017;14(3):321-322. doi: 10.1177/1479972317702142
6. Parfrey H, Babar J, Fiddler CA, Chilvers ER. Idiopathic pulmonary fibrosis in a Christmas Island nuclear test veteran *BMJ Case Rep*. 2010; 2010: bcr0620103102. doi: 10.1136/bcr.06.2010.3102
7. Huang D, Liu G, Xu Z, Chen S, Wang C, Liu D, et al. The multifaceted role of placental growth factor in the pathogenesis and progression of bronchial asthma and pulmonary fibrosis: Therapeutic implications. *Genes Dis*. 2023 Jul; 10(4): 1537–1551. doi: 10.1016/j.gendis.2022.10.017
8. Simmons S, Erfinanda L, Bartz C, Kuebler VM. Novel mechanisms regulating endothelial barrier function in the pulmonary microcirculation. *J Physiol*. 2019 Feb 15; 597(4): 997–1021. doi: 10.1113/JP276245
9. Assefa M. Multi-drug resistant gram-negative bacterial pneumonia: etiology, risk factors, and drug resistance patterns. *Pneumonia (Nathan)* 2022; 14: 4. doi: 10.1186/s41479-022-00096-z
10. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, Anstrom KJ, Raghu G, Schwartz DA et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals

- with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(12):1475–1482. doi: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
11. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020;92(7):719-25. doi: [10.1002/jmv.25766](https://doi.org/10.1002/jmv.25766)
 12. Кобеляцький ЮЮ. Особливості патогенезу коронавірусної інфекції та перспективні напрями терапії. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 8 (477) квітень 2020 р. [https://health-ua.com/article/60327-osobennosti-patogeneza-koronavirusnoj-infekcii-iperspektivnye-npravleniya](https://health-ua.com/article/60327-osobennosti-patogeneza-koronavirusnoj-infekcii-iperspektivnye-napravleniya)
 13. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation associated diseases in organs. *Oncotarget* 2018, 9, 7204–7218. doi: [10.18632/oncotarget.23208](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208)
 14. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 *Lancet Lond. Engl.*, 388 (10053) (2016 Oct 8), pp. 1459-1544
 15. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia *Chest*, 144 (3) (2013 Sep), pp. 999-1007
 16. Фещенко ЮІ, редактор. Пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. Київ: 2013. 134 с.
 17. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»».
 18. Потяженко ММ, Моторна НМ, Соколюк НЛ, Гаєвський СО, Стародубцев СГ. Аналіз особливостей затяжного перебігу негоспітальної пневмонії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 2011. Том 11, випуск 3(35), с.115-117

19. Peyser R, MacDonnell S, Gao Y, Cheng L, Kim Y, Kaplan T, et al. Defining the Activated Fibroblast Population in Lung Fibrosis Using Single-Cell Sequencing. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019;61:74–85. doi: [10.1165/rcmb.2018-0313OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0313OC).
20. Shi J, Zhou L, Wang X, Du J, Jiang M, Song Z, et al. KLF2 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inflammation with regulation of AP-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 495, no. 1, pp. 20–26, 2018. doi: [10.1016/j.bbrc.2017.10.114](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.114)
21. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017, 389, 1941–1952. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8)
22. Parimon T, Yao C, Stripp BR, Noble PW, Chen P. Alveolar epithelial type II cells as drivers of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:2269. doi: [10.3390/ijms21072269](https://doi.org/10.3390/ijms21072269).
23. Lee CM, He CH, Park JW, Lee JH, Kamle S, Ma B, et al., Chitinase 1 regulates pulmonary fibrosis by modulating TGF- β /SMAD7 pathway via TGFBRAP1 and FOXO3. *Life Science Alliance*, vol. 2, no. 3, article e201900350, 2019. doi: [10.26508/lsa.201900350](https://doi.org/10.26508/lsa.201900350)
24. Hou J, Ma T, Cao H, Chen Y, Wang C, Chen X, et al., “TNF- α -induced NF- κ B activation promotes myofibroblast differentiation of LR-MSCs and exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis,” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 233, no. 3, pp. 2409–2419, 2018. doi: [10.1186/s12964-022-00921-4](https://doi.org/10.1186/s12964-022-00921-4)
25. Kishi M, Aono Y, Sato S, Koyama K, Azuma M, Abe S, et al. Blockade of platelet-derived growth factor receptor- β , not receptor- α ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *PLoS One*, vol. 13, no. 12, article e0209786, 2018. doi: [10.1371/journal.pone.0209786](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209786)
26. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF- β signaling in lung health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 8, p. 2460, 2018. doi: [10.3390/ijms19082460](https://doi.org/10.3390/ijms19082460)
27. Muthuramalingam K, Cho M, Kim Y. Cellular senescence and EMT crosstalk

- in bleomycin-induced pathogenesis of pulmonary fibrosis-an in vitro analysis. *Cell Biology International*, vol. 44, no. 2, pp. 477–487, 2019. doi: [10.1002/cbin.11248](https://doi.org/10.1002/cbin.11248)
28. Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Cell Signal*. 2013; 25(12):2335–2347. doi: [10.1016/j.cellsig.2013.07.021](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.07.021).
 29. Ito Y, Correll K, Zemans RL, Leslie CC, Murphy RC, Mason RJ. Influenza induces IL-8 and GM-CSF secretion by human alveolar epithelial cells through HGF/c-Met and TGF-alpha/EGFR signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 308(11):L1178–L1188. doi: [10.1152/ajplung.00290.2014](https://doi.org/10.1152/ajplung.00290.2014).
 30. Aulakh GK. Neutrophils in the lung: "the first responders". *Cell Tissue Res*. 2018;371(3):577–588. doi: [10.1007/s00441-017-2748-z](https://doi.org/10.1007/s00441-017-2748-z).
 31. Jaffar J, Mcmillan L, Wilson N, Panousis C, Hardy C, Cho HJ, et al. Coagulation Factor-XII induces interleukin-6 by primary lung fibroblasts: a role in idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;322(2):L258–L272. doi: [10.1152/ajplung.00165.2021](https://doi.org/10.1152/ajplung.00165.2021).
 32. Montero P, Milara J, Roger I, Cortijo J. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6211. doi: [10.3390/ijms22126211](https://doi.org/10.3390/ijms22126211).
 33. Cook SA, Schafer S. Hiding in plain sight: interleukin-11 emerges as a master regulator of fibrosis, tissue integrity, and stromal inflammation. *Annu Rev Med*. 2020;71:263–276. doi: [10.1146/annurev-med-041818-011649](https://doi.org/10.1146/annurev-med-041818-011649).
 34. Celada LJ, Kropski JA, Herazo-Maya JD, Luo W, Creecy A, Abad AT, et al. PD-1 up-regulation on CD4(+) T cells promotes pulmonary fibrosis through STAT3-mediated IL-17A and TGF-beta1 production. *Sci Transl Med*. 2018;10(460):eaar8356. doi: [10.1126/scitranslmed.aar8356](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar8356).
 35. Yamaguchi S, Nambu A, Numata T, Yoshizaki T, Narushima S, Shimura E, et al. The roles of IL-17C in T cell-dependent and -independent inflammatory diseases. *Sci Rep*. 2018;8(1):15750. doi: [10.1038/s41598-018-34054-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-34054-x).

36. Zhang HX, Li YN, Wang XL, Ye CL, Zhu XY, Li HP, et al. Probucof ameliorates EMT and lung fibrosis through restoration of SIRT3 expression. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 57, p. 101803, 2019. doi: [10.1016/j.pupt.2019.101803](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101803)
37. Wei P, Xie Y, Abel PW, Huang Y, Ma Q, Li L, et al. Transforming growth factor (TGF)- β 1-induced miR-133a inhibits myofibroblast differentiation and pulmonary fibrosis. *Cell Death Dis.* 2019;10:670. doi: [10.1038/s41419-019-1873-x](https://doi.org/10.1038/s41419-019-1873-x).
38. Li H, Zhao C, Tian Y, Lu J, Zhang G, Liang S, et al. Src family kinases and pulmonary fibrosis: A review. *Biomed. Pharmacother. Biomed. Pharmacother.* 2020;127:110183. doi: [10.1016/j.biopha.2020.110183](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110183).
39. Ryu C, Sun H, Gulati M, Herazo-Maya JD, Chen Y, Osafo-Addo A, et al. Extracellular mitochondrial DNA is generated by fibroblasts and predicts death in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;196:1571–1581. doi: [10.1164/rccm.201504-0780OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0780OC)
40. Xie N, Tan Z, Banerjee S, Cui H, Ge J, Liu RM, et al. Glycolytic reprogramming in myofibroblast differentiation and lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192:1462–1474. doi: [10.1164/rccm.201504-0780OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0780OC)
41. Gu L, Larson-Casey JL, Andrabi SA, Lee JH, Meza-Perez S, Randall TD, et al. Mitochondrial calcium uniporter regulates PGC-1 α expression to mediate metabolic reprogramming in pulmonary fibrosis. *Redox Biol.* 2019;26:101307. doi: [10.1016/j.redox.2019.101307](https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101307)
42. Carraway MS, Suliman HB, Kliment C, Welty-Wolf KE, Oury TD, Piantadosi CA. Mitochondrial biogenesis in the pulmonary vasculature during inhalational lung injury and fibrosis. *Antioxidants Redox Signal.* 2008;10:269–275. doi: [10.1089/ars.2007.1910](https://doi.org/10.1089/ars.2007.1910)
43. Zhang Y, Guan L, Zheng Y, Mao L, Li S, Zhao J. Extracellular histones promote pulmonary fibrosis in patients with coal workers' pneumoconiosis.

Journal of Occupational and Environmental Medicine, vol. 61, no. 2, pp. 89–95, 2019. doi: [10.1097/JOM.0000000000001473](https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001473)

44. Lehmann M, Buhl L, Alsafadi HN, Klee S, Hermann S, Mutze K, et al. Differential effects of Nintedanib and Pirfenidone on lung alveolar epithelial cell function in ex vivo murine and human lung tissue cultures of pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, vol. 19, no. 1, p. 175, 2018. doi: [10.1186/s12931-018-0876-y](https://doi.org/10.1186/s12931-018-0876-y)
45. Li Y, Gao Q, Xu K, Peng X, Yuan X, Jiang W, et al. Interleukin-37 attenuates bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *Inflammation*, vol. 41, no. 5, pp. 1772–1779, 2018. doi: [10.1007/s10753-018-0820-9](https://doi.org/10.1007/s10753-018-0820-9)
46. Chainy GBN, Sahoo DK. Hormones and oxidative stress: an overview. *Free Radical Research*, vol. 54, no. 1, pp. 1–26, 2020. doi: [10.1080/10715762.2019.1702656](https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1702656)
47. Yang S, Lian G. ROS and diseases: role in metabolism and energy supply. *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 467, no. 1-2, pp. 1–12, 2020. doi: [10.1007/s11010-019-03667-9](https://doi.org/10.1007/s11010-019-03667-9)
48. Hosseinzadeh A, Javad-Moosavi SA, Reiter RJ, Yarahmadi R, Ghaznavi H, Mirzaee S, et al. Diosmin ameliorative effects on oxidative stress and fibrosis in paraquat-induced lung injury in mice. *Environmental Science and Pollution Research International*, vol. 26, no. 36, pp. 36468–36477, 2019. doi: [10.1007/s11356-019-06572-2](https://doi.org/10.1007/s11356-019-06572-2)
49. Anathy V, Lahue KG, Chapman DG, Chia SB, Casey DT, Aboushousha R, et al. Reducing protein oxidation reverses lung fibrosis. *Nature Medicine*, vol. 24, no. 8, pp. 1128–1135, 2018. doi: [10.1038/s41591-018-0090-y](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0090-y)
50. Mehrzadi S. Oxidative/nitrosative stress, autophagy and apoptosis as therapeutic targets of melatonin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, vol. 22, no. 12, pp. 1049–1061, 2018. doi: [10.1080/14728222.2018.1541318](https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1541318)
51. Yan B, Ma Z, Shi S, Hu Y, Ma T, Rong G, Yang J. Sulforaphane prevents

- bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by inhibiting oxidative stress via nuclear factor erythroid 2-related factor-2 activation. *Molecular Medicine Reports*, vol. 15, no. 6, pp. 4005–4014, 2017. doi: [10.3892/mmr.2017.6546](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6546)
52. Distler JHW, Gyorfi AH, Ramanujam M, Whitfield ML, Konigshoff M, Lafyatis R. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol.* (2019) 15:705–30. doi: [10.1038/s41584-019-0322-7](https://doi.org/10.1038/s41584-019-0322-7)
53. Lederer DJ, Martinez FG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 19, pp. 1811–1823, 2018. doi: [10.1056/NEJMra1705751](https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751)
54. Regunath H, Oba Y. Community Acquired Pneumonia. In: *StatPearls.2022*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430749/>. Accessed 30 May 2022
55. Регеда М. С. Пневмонія: монографія / М. С. Регеда, М. М. Регеда, Л. О. Фурдичко // вид. 6-те доп. та перероб. – Львів, 2012. – С. 162.; Запалення типовий патологічний процес /М. С. Регеда, Т. М. Бойчук, Ю. І. Бондаренко, М. М. Регеда// вид. 2-ге доп. та перероб. – Львів, 2013. – С. 149.
56. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика», Київ Національна академія медичних наук України, 2019
57. Руководство по пульмонологии/ Под ред.Н.В. Путова, Г.Б.Федосеева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1984. – 456 с., ил.
58. Jurado RL, Franco Paredes C. Aspiration pneumonia: a misnomer. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 1611–1612. doi:[10.1086/323016](https://doi.org/10.1086/323016)
59. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 665–671. doi: [10.1056/NEJM200103013440908](https://doi.org/10.1056/NEJM200103013440908)
60. Almirall J, Boixeda R, De la Torre MC, Torres A. Aspiration pneumonia: A renewed perspective and practical approach. *Respir Med* 185: 106485, 2021. doi: [10.1016/j.rmed.2021.106485](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106485)

61. Liapikou A, Polverino E, Cilloniz C, Peyrani P, Ramirez J, Menendez R, et al. A worldwide perspective of nursing home-acquired pneumonia compared with community-acquired pneumonia. *Respir Care* 59: 1078–85, 2014. doi: [10.4187/respcare.02788](https://doi.org/10.4187/respcare.02788)
62. Neill S, Dean N. Aspiration pneumonia and pneumonitis: a spectrum of infectious/noninfectious diseases affecting the lung. *Curr Opin Infect Dis* 32: 152–157, 2019. doi: [10.1097/QCO.0000000000000524](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000524)
63. Lanspa MJ, Jones BE, Brown SM, et al. Mortality, morbidity, and disease severity of patients with aspiration pneumonia. *J Hosp Med*. 2013;8:83-90. doi: [10.1002/jhm.1996](https://doi.org/10.1002/jhm.1996)
64. Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T; Japanese Study Group on Aspiration Pulmonary Disease. «High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2008. 56. 3. P. 577-579» doi: [10.1111/j.1532-5415.2008.01597.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01597.x)
65. Gupte T, Knack A, Cramer JD. Mortality from Aspiration Pneumonia: Incidence, Trends, and Risk Factors. *Dysphagia* 2022. doi: [10.1007/s00455-022-10412-w](https://doi.org/10.1007/s00455-022-10412-w)
66. Lionel AM, Michael SN. Aspiration Pneumonia. *N Engl J Med* 2019 Feb 14;380(7):651-663. doi: [10.1056/NEJMra1714562](https://doi.org/10.1056/NEJMra1714562)
67. Parsons PE, Wiener-Kronish JP, editors. *Critical Care Secrets— 3 rd edition*. — Philadelphia: Hanley & Belfus, 2003. — 575 p.
68. Ortega Fernandez O, Clave P. Oral hygiene, aspiration, and aspiration pneumonia: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Curr Phys Med Rehabil Reports* 1: 292–295, 2013.
69. Sanivarapu RR, Gibson J. Aspiration Pneumonia. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Treasure Island (FL): 2021*.
70. Mokra D. Acute lung injury - from pathophysiology to treatment. *Physiol Res* 69: S353–S366, 2020. doi: [10.33549/physiolres.934602](https://doi.org/10.33549/physiolres.934602)
71. Son YG, Shin J, Ryu HG. Pneumonitis and pneumonia after aspiration. *J Dent*

- Anesth Pain Med 17: 1–12, 2017. doi: [10.17245/jdapm.2017.17.1.1](https://doi.org/10.17245/jdapm.2017.17.1.1)
72. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 5: 18, 2019. doi:[10.1038/s41572-019-0069-0](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0)
73. Колчинская А. З., Цыганова Т. Н., Остапенко Л. А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. — М.: Медицина, 2003. — 407 с.
74. Ahuja GK, Malhotra A, Walia L, Narnia M. Lipid peroxidation in haemorrhagic shock and after transfusion of blood in dogs // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* - 2001. - V. 45, № 1. - P. 314-318.
75. Hattori Y, Matsuda N, Sato A, Watanuki S, Tomioka H, Kawasaki H, et al. Predominant contribution of the G protein-mediated mechanism to NaF-induced vascular contraction in diabetic rats: association with an increased level of expression // *J. Pharmacol. Exp.* - 2000. - V. 292, № 6. - P. 761-768.
76. Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis* 5: 326–334, 2013. doi:[10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.05](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.05)
77. Urner M, Herrmann IK, Booy C. Effect of hypoxia and dexamethasone on inflammation and ion transporter function in pulmonary cells. *Clinical and Experimental Immunology* 169, 119–128 (2012). doi: [10.1111/j.1365-2249.2012.04595.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04595.x)
78. Calbet J, Losa-Reyna J, Torres-Peralta R, Rasmussen P, Ponce-González J, Sheel A, et al. Limitations to oxygen transport and utilization during sprint exercise in humans: evidence for a functional reserve in muscle O₂ diffusing capacity. *J Physiol.* 2015;593(20):4649-64. doi: [10.1113/JP270408](https://doi.org/10.1113/JP270408)
79. Rozova EV, Mankovskaya IN, Mironova GD. Structural and dynamic changes in mitochondria of rat myocardium under acute hypoxic hypoxia: role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Biochemistry (Moscow)* 80, 994–1000, (2015). doi: [10.1134/S0006297915080040](https://doi.org/10.1134/S0006297915080040)

80. Пастухова ВА, Гуніна ЛМ, Лук'янцева ГВ. Експериментальне дослідження ультраструктурних змін литкового м'яза при фізичному тренуванні. Вісник Запорізького національного університету. Частина Фізкультура і спорт. 2012; Випуск 2(8):255-62.
81. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 40: 31–39, 2019. doi: [10.1055/s-0039-1683996](https://doi.org/10.1055/s-0039-1683996)
82. Kosutova P, Mikolka P, Balentova S, Adamkov M, Mokra D. Effects of nitric oxide donor on the lung functions in a saline lavage-induced model of ARDS. *Physiol Res* 68: S265–S273, 2019. doi:[10.33549/physiolres.934365](https://doi.org/10.33549/physiolres.934365)
83. Mikolka P, Curstedt T, Feinstein R, Larsson A, Grendar M, Rising A, et al. Impact of synthetic surfactant CHF5633 with SP-B and SP-C analogues on lung function and inflammation in rabbit model of acute respiratory distress syndrome. *Physiol Rep* 9, 2021. <https://doi.org/10.14814/phy2.14700>
84. Mikolka P, Kosutova P, Kolomaznik M, Topercerova J, Kopincova J, Calkovska A, et al. Effect of different dosages of dexamethasone therapy on lung function and inflammation in an early phase of acute respiratory distress syndrome model. *Physiol Res* 68: S253–S263, 2019. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934364>
85. Марушко ЮВ. Лікування пневмонії у дітей. [Інтернет]. 2018. Доступно на: <https://health-ua.com/article/37939-lkuvannya-pnevmon-u-dtej>
86. Шаповалова А. Сучасні відомості про патогенетичні механізми формування пневмосклерозу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2023 – Том 8, № 1 (41): 56-61. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs08.01.056>
87. Wolters PJ, Blackwell TS, Eickelberg O, Loyd JE, Kaminski N, Jenkins G, et al. Time for a change: Is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir. Med.* 2018, 6, 154–160. doi: [10.1016/S2213-2600\(18\)30007-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30007-9)
88. Martinez F, Collard H, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al.

- Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2017, 3, 17074. doi: [10.1038/nrdp.2017.74](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.74)
89. Sharif R. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and evidence-based guidelines. *The American Journal of Managed Care*, vol. 23, 11 Supplement, pp. S176–S182, 2017.
 90. Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, Tello S, Ruth CD, Maurer O, et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF) *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19(1):p. 130. doi: [10.1186/s12890-019-0895-6](https://doi.org/10.1186/s12890-019-0895-6).
 91. Chambers RC, Mercer PF. Mechanisms of alveolar epithelial injury, repair, and fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, 2015. 12 Suppl 1, S16–20.
 92. Thannickal VJ, Toews GB, White ES, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med* 55, 2004, 395–417.
 93. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(6):591–600. doi:[10.5858/arpa.2011-0511-OA](https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0511-OA)
 94. Poletti V, Romagnoli M, Piciucchi S, Chilosi M. Current status of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(5):440–449. doi:[10.1055/s-0032-1325155](https://doi.org/10.1055/s-0032-1325155)
 95. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Bois RM, et al. ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD. An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976–987. doi:[10.1183/13993003.00150-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2015)
 96. Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, Volckaert T, De Langhe SP, Thannickal VJ. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med*. 2019;65:56–69. doi: [10.1016/j.mam.2018.08.004](https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.08.004).
 97. Lee JM, Yoshida M, Kim MS, Lee JH, Baek AR, Jang AS, et al. Involvement of alveolar epithelial cell necroptosis in idiopathic pulmonary fibrosis

- pathogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;59(2):215–224. doi: [10.1165/rcmb.2017-0034OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0034OC).
98. Kuranishi LT, Leslie KO, Ferreira RG, Coletta EAN, Storrer KM, Soares MR, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis. *Respir Res*. 2015;16:55. doi: [10.1186/s12931-015-0213-7](https://doi.org/10.1186/s12931-015-0213-7)
99. Valeyre D, Duchemann B, Nunes H, Uzunhan Y, Annesi-Maesano I. Interstitial lung diseases. In *Respiratory Epidemiology*, T. Welte, I. Annesi-Maesano, G. Viegi, and B. Lundback, Eds., vol. 65 of "ERS Monograph, chapter 6, ERS, 2014. doi: [10.1016/j.lpm.2009.09.015](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.09.015)
100. Страчунский АС, Белоусов ЮБ, Козлов СМ, редакторы. Антибактериальная терапия. Практическое пособие - М., 2000. - 190 с.
101. Царькова ЛМ. Хроническая пневмония // *Болезни органов дыхания / Пособие по внутренним болезням*. - М.: Медицина, 2000. - С 441 - 449.
102. Островський ММ. Роль системи сурфактанту легень та інтерлейкінів у процесі формування затяжного перебігу пневмонії // *Рус. пульмонол. журн.* - 2004. - № 2. - С. 23-25.
103. Нейко ЄМ, Островський ММ. Деякі імунологічні критерії звичайного та затяжного перебігу пневмонії // *Укр. пульмон. журн.* - 2002. - № 2. - С. 32-34.
104. Дельцова ОІ, Островський ММ. Морфологічна характеристика легень хворих на негоспітальну пневмонію із звичайним та затяжним перебігом різних форм тяжкості // *Галицький лікарський вісник*. - № 1. 2004. - С. 45-48.
105. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*2021;7:25. doi:[10.1038/s41572-021-00259-0](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0)
106. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*2020;396:1204-22. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
107. Julio A Ramirez , Timothy L Wiemken , Paula Peyrani , Forest W

- Arnold, Robert Kelley, William A Mattingly, et al. University of Louisville Pneumonia Study Group Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 13;65(11):1806-1812. doi: [10.1093/cid/cix647](https://doi.org/10.1093/cid/cix647).
108. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-67. doi:[10.1164/rccm.201908-1581ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST) pmid:31573350
109. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017;50:1700582. doi:[10.1183/13993003.00582-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017) pmid:28890434
110. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61-111. doi:[10.1093/cid/ciw353](https://doi.org/10.1093/cid/ciw353) pmid:27418577
111. Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, Simonet ES, Rubio GA, Darcy DiFede et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis via intravenous delivery (AETHER): a phase I safety clinical trial. *Chest*. 2017;151:971–981. doi: [10.1016/j.chest.2016.10.061](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.061).
112. Henry E, Cores J, Hensley MT, Anthony S, Vandergriff A, de Andrade JBM, et al. Adult Lung Spheroid Cells Contain Progenitor Cells and Mediate

- Regeneration in Rodents With Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *STEM CELLS Translational Medicine*. 2015;4(11):1265–1274. doi: [10.5966/sctm.2015-0062](https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0062).
113. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan AE, Glaspole I, Glassberg MK, et al.. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092. doi: [10.1056/NEJMoa1402582](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582)
114. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082 doi: [10.1056/NEJMoa1402584](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584)
115. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;**9**(5):476–486. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3).
116. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;**8**(2):147–157. doi: [10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8).
117. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;**381**(18):1718–1727. doi: [10.1056/NEJMoa1908681](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681).
118. Pleasants R, Tighe RM. Management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2019;**53**:1238-1248. doi: [10.1177/1060028019862497](https://doi.org/10.1177/1060028019862497)
119. Senanayake S, Harrison K, Lewis M, McNarry M, Hudson J. Patients' experiences of coping with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and their recommendations for its clinical management. *PLoS One*. 2018;**13**:e0197660. doi: [10.1371/journal.pone.0197660](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197660)
120. van Manen MJ, Geelhoed JJ, Tak NC, Wijsenbeek MS. Optimizing quality of

- life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *Thorax*. 2017;76:1033-1034. doi: [10.1136/thorax-2017-025443](https://doi.org/10.1136/thorax-2017-025443)]
121. Smith ML. Update on pulmonary fibrosis: Not all fibrosis is created equally. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:221-229. doi: [10.5858/arpa.2015-0288-SA](https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0288-SA)
122. Myllarniemi M, Kaarteenaho R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis-preclinical and clinical studies of pirfenidone, nintedanib, and N-acetylcysteine. *Eur. Clin. Respir. J.* 2015; 26385 (2015). doi: [10.3402/ecrj.v2.26385](https://doi.org/10.3402/ecrj.v2.26385)
123. Suzuki Y, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, Yokomura K, et al. Cause of mortality and sarcopenia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy. *Respirology*. 2021;26:171-179. doi: [10.1111/resp.13943](https://doi.org/10.1111/resp.13943)
124. Kulkarni T, Duncan SR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Who to treat, how to treat. *Curr Pulmonol Rep*. 2019;8:123-130. doi: [10.1007/s13665-019-00238-7](https://doi.org/10.1007/s13665-019-00238-7)
125. Redente EF, Aguilar MA, Black BP. Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314:L998–L1009. doi:[10.1152/ajplung.00304.2017](https://doi.org/10.1152/ajplung.00304.2017)
126. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and antiinflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2014; 349 (2): 209–220. doi: [10.1124/jpet.113.208223](https://doi.org/10.1124/jpet.113.208223).
127. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1434–1445. doi: [10.1183/09031936.00174914](https://doi.org/10.1183/09031936.00174914).
128. Ackermann M, Kim YO, Wagner WL, Schuppan D, Valenzuela CD, Mentzer

- SJ, et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis*. 2017; 20 (3): 359–372. doi: 10.1007/s10456_017_9543_z.
129. Tandon K, Herrmann FE, Ayaub E, Parthasarathy P, Ackermann M, Inman MD, et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhibition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. Abstract accepted for presentation at: American Thoracic Society International Conference; 2017, 19–24 May; Washington, DC, USA. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195: A2397.
130. Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, Sanchez-Enriquez S, Lucano-Landeros S, Macias-Barragan J, et al. Role and new insights of Pirfenidone in fibrotic diseases. *Int J Med Sci.* 2015;12(11):840–847. doi: 10.7150/ijms.11579.
131. Graziani F, Varone F, Crea F, Richeldi L. Treating heart failure with preserved ejection fraction: learning from pulmonary fibrosis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1385–91. doi: 10.1002/ejhf.1286.
132. Hara H, Takeda N, Komuro I. Pathophysiology and therapeutic potential of cardiac fibrosis. *Inflam Regen.* 2017;37:13. doi: 10.1186/s41232-017-0046-5.
133. Aimo A, Cerbai E, Bartolucci G, Adamo L, Barison A, Lo Surdo G, et al. Pirfenidone is a cardioprotective drug: mechanisms of action and preclinical evidence. *Pharmacol Res.* 2020;155:104694. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104694.
134. Wang Y, Wu Y, Chen J, Zhao S, Li H. Pirfenidone attenuates cardiac fibrosis in a mouse model of TAC-induced left ventricular remodeling by suppressing NLRP3 inflammasome formation. *Cardiology.* 2013;126:1–11. doi: 10.1159/000351179.
135. Chennakesavulu S, Mishra A, Sudheer A, Sowmya C, Reddy CS, Bhargav E. Pulmonary delivery of liposomal dry powder inhaler formulation for effective treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Asian J. Pharm. Sci.* 2018;13(1):91–100. doi: [10.1016/j.ajps.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.005)

136. Naccache JM, Montil M, Cadranel J, Cachanado M, Cottin V, Crestani B, et al. Study protocol: exploring the efficacy of cyclophosphamide added to corticosteroids for treating acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; a randomized double-blind, placebo-controlled, multi-center phase III trial (EXAFIP) J. BMC Pulm. Med. 2019;19(1):75. doi: [10.1186/s12890-019-0830-x](https://doi.org/10.1186/s12890-019-0830-x)
137. Fusco R, Cordaro M, Genovese T, Impellizzeri D, Siracusa R, Gugliandolo E, et al. Adelmidrol: a new promising antioxidant and anti-inflammatory therapeutic tool in pulmonary fibrosis. J. Antioxid. (Basel) 2020;9(7):601. doi:[10.3390/antiox9070601](https://doi.org/10.3390/antiox9070601)
138. Wu Q, Zhou Y, Feng FC, Zhou XM. Effectiveness and safety of chinese medicine for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. J. Chin. J. Integr. Med. 2019;25(10):778–784. doi: [10.1007/s11655-017-2429-5](https://doi.org/10.1007/s11655-017-2429-5)
139. Bahri S, Ben Alic R, Abidia A, Jameleddine S. The efficacy of plant extract and bioactive compounds approaches in the treatment of pulmonary fibrosis: a systematic review. J. Biomed. Pharmacother. 2017;93:666–673.
140. Leong KW, Zhang Y, Chan HF, Adv Drug Delivery Rev, 2013, 65, 104–120.
141. Ulrich AS. Biophysical aspects of using liposomes as delivery vehicles // Bioscience Reports. — 2002. — V. 22, N 2. — P. 129–150. doi: [10.1023/a:1020178304031](https://doi.org/10.1023/a:1020178304031)
142. Lasic DD. Kinetic and thermodynamic effects on the structure and formation of phosphatidylcholine vesicles // Hepatology. — 1991. — V. 13, N 5. — P. 1010–1012.
143. Фещенко ЮІ, Дзюблік ЮО, Дзюблік ОЮ. Нозокоміальна пневмонія, асоційована з COVID-19: погляд на лікування. Український пульмонологічний журнал. 2020; 2: 5-12. doi:[10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12)
144. Наказ МОЗ України від 02.04.20 р. № 762 (у редакції Наказу МОЗ України від 21.07.20 р. № 1653 – Протокол надання медичної допомоги

для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)).
<https://moz.gov.ua/article/ministrymandates/nakaz-moz-ukraini-vid-21072020--1653-provnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoidopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>.

145. Furse S, de Kroon AI. Phosphatidylcholines functions beyond that of a membrane brick. *Mol Membr Biol*. 2015;32(4):117-9. doi: [10.3109/09687688.2015.1066894](https://doi.org/10.3109/09687688.2015.1066894)
146. Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2015;62(3):720-33. doi: [10.1016/j.jhep.2014.10.039](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.039)
147. Безкаравайный БА, Когутницкая МИ. Препараты природного фосфатидилхолина: перспективы применения в педиатрии. *Здоровье ребенка*. 2007;6:100-5.
148. Furse S, de Kroon AIPM. Phosphatidylcholine's functions beyond that of a membrane brick. *Mol Membr Biol*, 2015; 32(4): 117–119. doi: [10.3109/09687688.2015.1066894](https://doi.org/10.3109/09687688.2015.1066894)
149. Лимарев ВА. Клиническая эффективность использования фосфатидилхолиновых липосом (липина) в лечении ХОЗЛ с анемическим синдромом у лиц, перенесших туберкулез легких. *Крымский терапевтический журнал*. 2011;1:79-83.
150. Lopez-Rodriguez E, Gay-Jordi G, Mucci A, Lachmann N, Serrano-Mollar A. Lung surfactant metabolism: early in life, early in disease and target in cell therapy. *Cell Tissue Res* 2017; 367: 721–735. doi: [10.1007/s00441-016-2520-9](https://doi.org/10.1007/s00441-016-2520-9)
151. Han S, Mallampalli RK. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 765–774. doi: [10.1513/AnnalsATS.201411-507FR](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-507FR)
152. Перцева Т. О., Кіреєва Т. В., Штепа О. О. Можливості корекції сурфактантної системи легень у хворих на інфекції нижніх дихальних

- шляхів. Методи контролю ефективності. Вісник наукових досліджень. 2015. № 3. С. 34–38.
153. Pulmonary Surfactant: Biology and Therapy. *The Respiratory Tract in Pediatric Critical Illness and Injury*. D. F. Willson, P. R. Chess, Z. Wang, R. H. Notter; ed. D. S. Wheeler, H. R. Wong, T. P. Shanley. United Kingdom, London : Springer Science & Business Media, 2008. P. 109–122. https://doi.org/10.1007/978-1-84800-925-7_10.
154. Розова ЕВ. Положительное влияние фосфолипидов в липосомальной форме на функцию дыхания и кровообращения через нормализацию ультраструктуры биологических барьеров в тканях легких и сердца. *Research Journal of International Studies*. 2013. № 10. С. 71–75.
155. Стефанов АВ., Середенко ММ., Брыгинский СА. Аэрогематический барьер легких при острой гипоксической гипоксии печени под влиянием липосом. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1988. № 2. С. 63–67.
156. Юлиш ЕИ, Абатуров АЕ. Липосомальная терапия: настоящее и будущее. *Здоровье ребенка*. 2008;1:87-90.
157. Розова КВ, Шаповалова АС. Клінічна ефективність застосування фосфоліпідів у пацієнтів із рестриктивною дихальною недостатністю, зумовленою запаленням легеневої тканини. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023; 2. 15-20. doi: <https://doi.org/10.30978/ТВ-2023-2-15>
158. Zhang Y, Guo S, Xie C, Fang J. Uridine Metabolism and Its Role in Glucose, Lipid, and Amino Acid Homeostasis. *Biomed. Res. Int.* 2020;2020:7091718. doi: 10.1155/2020/7091718.
159. Jeengar MK, Thummuri D, Magnusson M, Naidu VGM, Uppugunduri S. Uridine Ameliorates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *Sci. Rep.* 2017;7:3924. doi: 10.1038/s41598-017-04041-9.
160. Chenna Narendra S, Chalise JP, Magnusson M, Uppugunduri S. Local but Not Systemic Administration of Uridine Prevents Development of Antigen-

- Induced Arthritis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0141863. doi: 10.1371/journal.pone.0141863.
161. Cicko S, Grimm M, Ayata K, Beckert J, Meyer A, Hossfeld M, Zissel G, Idzko M, Müller T. Uridine supplementation exerts anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in an animal model of pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2015;16:105. doi: 10.1186/s12931-015-0264-9.
162. Adant I, Bird M, Decru B, Windmolders P, Wallays M, de Witte P, et al. Pyruvate and uridine rescue the metabolic profile of OXPHOS dysfunction. *Mol. Metab.* 2022;63:101537. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101537.
163. Jiang N, Zhao Z. Intestinal aging is alleviated by uridine via regulating inflammation and oxidative stress in vivo and in vitro. *Cell Cycle.* 2022;21:1519–1531. doi: 10.1080/15384101.2022.2055252.
164. Ye J, Jin Z, Chen S, Guo W. Uridine relieves MSCs and chondrocyte senescence in vitro and exhibits the potential to treat osteoarthritis in vivo. *Cell Cycle.* 2022;21:33–48. doi: 10.1080/15384101.2021.2010170.
165. Bai X, Huang D, Xie P, Sun R, Zhou H, Liu Y. [Effect of uridine on mitochondrial function]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2023 Sep 25;39(9):3695-3709. Chinese. doi: 10.13345/j.cjb.220899.
166. Mironova GD, Negoda AE, Marinov BS, Paucek P, Costa AD, Grigoriev SM, et al. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent K⁺ channel (mitoKATP) and its inward rectifier subunit (mitoKIR), *J.Biol. Chem.* 279 (31) (2004) 4127–4135, <https://doi.org/10.1074/jbc>.
167. Krylova IB, Bul'on VV, Selina EN, Mironova GD, Saponov NS. Effect of uridine on energy metabolism, LPO, and antioxidant system in the myocardium under conditions of acute coronary insufficiency, *Bull. Exp. Biol. Med.* 153 (5) (2012) 644–646 PMID: 23113246. doi: 10.1007/s10517-012-1787-4
168. Krylova IB, Kachaeva EV, Rodionova OM, Negoda AE, Evdokimova NR, Balina MI, et al. The cardioprotective effect of uridine and uridine-5'-

- monophosphate: the role of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel, *Exp. Gerontol.* 41 (7) (2006), <https://doi.org/10.1016/j.exger.2006.03.005> 697–70311.
169. Yang C, Yuk J, Kim JJ, Hwang J, Lee C, Kim JM, et al. Small heterodimer partner-targeting therapy inhibits systemic inflammatory responses through mitochondrial uncoupling protein, *PLoS One* 8 (5) (2013) 1–15, doi: [10.1371/journal.pone.0063435](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063435)
170. Wojtovich AP, Williams DM, Karcz MK, Lopes CM, Gray DA, Nehrke KW, et al. A novel mitochondrial K(ATP) channel assay, *Circ. Res.* 106 (7) (2010) 1190–1196. doi:[10.1161/CIRCRESAHA.109.215400](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215400)
171. Connolly GP, Duley JA, Uridine and its nucleotides: biological actions, therapeutic potentials, *TIPS (Trends Pharmacol. Sci.)* 20 (5) (1999) 218–225, [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(99\)01298-5](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(99)01298-5)
172. Mironova GD , Rozova EV , Belosludtseva NV, Man'kovskaya IN. Dynamic Restructuring of the Myocardial Mitochondria in Response to Uridine Modulation of the Activity of Mitochondrial ATP-Dependent Potassium Channel under Conditions of Acute Hypoxic Hypoxia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* volume 166,(6) pages806–810 (2019) doi: [10.1007/s10517-019-04445-9](https://doi.org/10.1007/s10517-019-04445-9)
173. Rozova EV, Mankovskaya IN, Belosludtseva NV, Khmil NV, Mironova GD. Uridine as a protector against hypoxia-induced lung injury // *Sci. Rep.* – 2019. – 9 (1): 9418. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45979-2>.
174. Мохорт МА, Серединська НМ, Киричок ЛМ, Тюпка ТІ, Розова КВ, Портниченко ВІ, та ін. Фармакологічна корекція зовнішнього дихання в умовах експериментальної пневмонії. *Український пульмонологічний журнал.* 2008, № 1. С. 61-65
175. Shalbuyeva N, Brustovetsky T, Bolshakov A, Brustovetsky A. Calcium-dependent spontaneously reversible remodeling of brain mitochondria, *J. Biol. Chem.* 281 (49) (2006) 37547–37558, doi: [10.1074/jbc.M607263200](https://doi.org/10.1074/jbc.M607263200)
176. Barnard EA, Simon J, Webb TE. Nucleotide receptors in the nervous system.

- An abundant component using diverse transduction mechanisms, *Mol. Neurobiol.* 15 (2) (1997) 103–129 PMID:9396007. doi: [10.1007/BF02740631](https://doi.org/10.1007/BF02740631)
177. Шаповалова А. Взаємозв'язок активації мітохондріальних АТФ-залежних K^+ -каналів та змін функції зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії. V науково-практична internet-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція" м.Харків, 17 листопада 2022 р., с.337
178. Шаповалова А, Розова К. Функціональні особливості у системі зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» м.Тернопіль, 26-28 жовтня, 2022 р., с.72
179. Shapovalova A, Aliiev R, Rozova E. A new approach to correction of pulmonary tissue ultrastructure damage under experimental pneumonia. The 11th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects” (April 24-26, 2022) MDPC Publishing, Berlin, Germany. 2022, p.50-51
180. Шаповалова А. Новий підхід до корекції пошкоджень ультраструктури легеневої тканини при експериментальній пневмонії. 83-ій всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю), Лиман, 18-19 листопада 2021 р, с.118
181. Шаповалова А. Деякі можливості корекції структурних та функціональних порушень тканини легень при гострій експериментальній пневмонії. XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., Тернопіль, 29-30 жовтня, 2020 р., с.108.
182. Кулик АМ. Регуляція дихання и легочного кровообращения при

- экспериментальной пневмонии // Патол.физиол. и общая патол. — 1986. — Т. 101, № 2. — С. 144–147
183. Шаповалова А. Ефективність застосування препарату Ліпін-Біолік® в комплексному лікуванні рестриктивної дихальної недостатності, обумовленої гострою пневмонією та пневмонією з затяжним перебігом. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2023», Полтава, Україна, 1 грудня 2023, с.45-46
184. Шигаева МИ, Миронова ГД. Роль митоКатф канала в физиологии и при патологии. – Saarbrucken: LAP LAMBERT Academic Publishing, Germany. – 2010. – 132 с.
185. Weakley BS. A Beginner`s Handbook in Electron Microscopy. – Edinburg and London: Churchill Livingstone, 1972. – 228 p.
186. Weibel ER. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *Int Rev Cytol.*, 1969, 26 (2), 235-302. doi: 10.1016/s0074-7696(08)61637-x.
187. Осипов В.П. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях / В.П.Осипов, Е.М.Лукьянова, Ю.Г.Антипкин и др. – К.: Планета людей. – 2002. – 200 с.
188. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики / Ф.З. Меерсон. - М.: Наука, 1973. – 360 с.
189. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина. – 1988. – С. 30-51.
190. Samarasinghe S, Minh-Thai TN. A Comprehensive conceptual and computational dynamics framework for autonomous regeneration of form and function in biological organisms. *PNAS Nexus*. 2023; 2(2): pgac308. doi: 10.1093/pnasnexus/pgac308
191. Schramm W. The (human) respiratory rate at rest. *J Math Biol.* 2022; 85(5): 60. doi: 10.1007/s00285-022-01790-8
192. Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and

- disease. *Physiol Rev.* 2022; 102(2): 893–992.
doi: 10.1152/physrev.00041.2020
193. Floros J, Thorenoor N, Tsotakos N, Phelps DS. Human Surfactant Protein SP-A1 and SP-A2 Variants Differentially Affect the Alveolar Microenvironment, Surfactant Structure, Regulation and Function of the Alveolar Macrophage, and Animal and Human Survival Under Various Conditions. *Front Immunol.* 2021; 12: 681639. doi: 10.3389/fimmu.2021.681639
194. Svensson K, LaBarge SA, Sathe A, Martins VF, Tahvilian S, Cunliffe JM, et al. p300 and cAMP response element-binding protein-binding protein in skeletal muscle homeostasis, contractile function, and survival. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020; 11(2): 464–477. doi: 10.1002/jcsm.12522
195. Sharma A, Kumar R, Aier I, Semwal R, Tyagi P, Curr PV. Sense of Smell: Structural, Functional, Mechanistic Advancements and Challenges in Human Olfactory Research *Neuropharmacol.* 2019; 17(9): 891–911. doi: 10.2174/1570159X17666181206095626
196. Diseases of the Respiratory System. *Veterinary Medicine.* 2017 : 845–1090. Published online 2017 Feb 10. doi: 10.1016/B978-0-7020-5246-0.00012-7
197. Tsapenko PK, Shapovalova AS, Timchenko OG, Golovko AN, Rozova EV, Portnichenko AG. Peculiarities of the influence of mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels activation on the function of external respiration under experimental pneumonia *Fiziol. Zh.* 2021; 67(6): 52-59. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.06.052>
198. Piper AJ, Yee BJ. Hypoventilation syndromes. *Compr Physiol.* 2014; 4(4):1639-76. doi: 10.1002/cphy.c140008.
199. Webb WR, Higgins CB. Thoracic Imaging. Lippincott Williams&Wilkins. 2010. ISBN: 1605479764
200. Шаповалова А, Розова К. Ультраструктурні перебудови тканини легень в динаміці розвитку експериментальної пневмонії. VIII національний конгрес патологістів України. Патологічна фізіологія - охороні здоров'я

України, Одеса, 2020-2021 р., с.216-218

201. Шаповалова А, Розова К. Зміни ультраструктури легень при експериментальній пневмонії та у осіб з рестриктивною дихальною недостатністю. V науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації", м. Харків, 18 травня 2023 р., НФаУ, 2023., с.324-326
202. Majewska A, Wilkus K, Brodaczewska K, Kieda C. Endothelial Cells as Tools to Model Tissue Microenvironment in Hypoxia-Dependent Pathologies. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(2):520. doi: 10.3390/ijms22020520.
203. Cenaj O, Allison DHR, Imam R, Zeck B, Drohan LM, Chiriboga L, et al. Evidence for continuity of interstitial spaces across tissue and organ boundaries in humans. *Commun Biol.* 2021;4(1):436. doi: 10.1038/s42003-021-01962-0.
204. Розова К, Шаповалова А. Ультраструктурні особливості розвитку експериментальної пневмонії. Науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі читання. "Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми", Івано-Франківськ, 19-20 вересня, 2019, с.58-60
205. Pinho-Ribeiro FA, Hohmann MS, Borghi SM, Zarpelon AC, Guazelli CF, Manchope MF, et al. Protective effects of the flavonoid hesperidin methyl chalcone in inflammation and pain in mice: role of TRPV1, oxidative stress, cytokines and NF- κ B, *Chem. Biol. Interact.* 25 (228) (2015) 88–99, doi: [10.1016/j.cbi.2015.01.011](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.01.011)
206. Mironova GD, Khrenov MO, Talanov EYu, Glushkova OV, Parfenyuk SB, Novoselova TV, et al. Role of the mitochondrial KATP channel in the anti-inflammatory effect of uridine in endotoxemic mice. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* - Volume 654, 15 2018, Pages 70-76. doi: [10.1016/j.abb.2018.07.006](https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.07.006)
207. Шаповалова А, Цапенко П, Тимошенко К, Розова К. Структурно-

функціональні взаємозв'язки у системі зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії. IV scientific and practical conference of students and young scientists with international participation «From experimental and clinical pathophysiology to the achievements of modern medicine and pharmacy» May 19, 2022 Kharkiv. – Х.: Вид-во НФаУ, 2022. с.349-352

208. Purokivi M, Hodgson U, Myllärniemi M, Salomaa ER, Kaarteenaho R. Are physicians in primary health care able to recognize pulmonary fibrosis? *Eur Clin Respir J*. 2017 Feb 20;4(1):1290339. doi: 10.1080/20018525.2017.
209. Григор'єва ОА, Коротчук ЄВ. Характеристика волокон сполучної тканини та міофібробластів інтерстицію нирок потомства щурів, народжених від самиць із експериментальним метаболічним синдромом. *Український журнал медицини, біології та спорту* – 2021 – Том 6, № 2 (30) С. 37-43. doi: 10.26693/jmbs06.02.037
210. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):786-798. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31550-6.
211. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1:29-38. doi: 10.1016/j.jpmed.2019.08.003.
212. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia / R.L. Mittl, R.J. Schwab, J.S. Duchin, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1994. – Vol. 149(630). – P. 5.
213. Zhang C, Zhao H, Li BL, Gao F, Liu H, Cai JM, et al. CpG-oligodeoxynucleotides may be effective for preventing ionizing radiation induced pulmonary fibrosis. *Toxicol. Lett*. 2018;292:181–189. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.04.009.
214. Li N, Lin Z, Zhou Q, Chang M, Wang Y, Guan Y, et al. Metformin alleviates crystalline silica-induced pulmonary fibrosis by remodeling endothelial cells to mesenchymal transition via autophagy signaling. *Ecotoxicol*.

215. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2021;22:197. doi: 10.1186/s12931-021-01791-z.
216. Duchemann B, Annesi-Maesano I, De Naurois CJ, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.* 2017;50:1602419. doi: 10.1183/13993003.02419-2016.
217. O'Dwyer DN, Ashley SL, Gurczynski SJ, Xia M, Wilke C, Falkowski NR, et al. (2019). Lung Microbiota Contribute to Pulmonary Inflammation and Disease Progression in Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199, 1127–1138
218. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2015, 192, e3–19. Erratum in: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192, 644
219. Spagnolo P, Maher TM, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Recent advances on pharmacological therapy. *Pharmacology and Therapeutics*, 2015, 152, 18–27
220. Spagnolo P, Tzouveleakis A, Bonella F. The Management of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 2018, 5, 148
221. Bando M, Yamauchi H, Ogura T, Taniguchi H, Watanabe K, Azuma A, et al. Clinical experience of the long-term use of Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal Medicine*, 2016, 55, 443–448

ДОДАТКИ
ДОДАТОК А

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Tsapenko K, **Shapovalova A**, Timchenko O, Golovko A, Rozova E, Portnichenko A. *Peculiarities of the influence of mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels activation on the function of external respiration under experimental pneumonia.* Fiziol. Zh. 2021; 67(6): 52-59. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.06.052> Scopus, Q4; фахове видання, категорія А

2. **Шаповалова А.** *Сучасні відомості про патогенетичні механізми формування пневмосклерозу.* Український журнал медицини, біології та спорту. 2023 – Том 8, № 1 (41): 56-61. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs08.01.056> Фахове видання, категорія Б

3. Розова К, **Шаповалова А.** *Клінічна ефективність застосування фосфоліпідів у пацієнтів із рестриктивною дихальною недостатністю, зумовленою запаленням легеневої тканини.* Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2023; № 2 (53): 15-20. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2023-2-15> Scopus; фахове видання, категорія А

**НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ
РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

4. Розова К, **Шаповалова А.** *Ультроструктурні особливості розвитку експериментальної пневмонії.* Науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі читання. "Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми", Івано-Франківськ, 19-20 вересня, 2019, с.58-60

5. **Шаповалова А.** *Деякі можливості корекції структурних та функціональних порушень тканини легень при гострій експериментальній*

пневмонії. XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМУ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., Тернопіль, 29-30 жовтня, 2020 р., с.108.

6. **Шаповалова А**, Розова К. *Ультраструктурні перебудови тканини легень в динаміці розвитку експериментальної пневмонії*. VIII національний конгрес патофізіологів України. Патологічна фізіологія - охороні здоров'я України, Одеса, 2020-2021 р., с.216-218

7. **Шаповалова А**. *Новий підхід до корекції пошкоджень ультраструктури легеневої тканини при експериментальній пневмонії*. 83-ій всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю), Лиман, 18-19 листопада 2021 р, с.118

8. **Shapovalova A**, Aliiev R, Rozova E. *A new approach to correction of pulmonary tissue ultrastructure damage under experimental pneumonia*. The 11th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects” (April 24-26, 2022) MDPC Publishing, Berlin, Germany. 2022, p.50-51

9. **Шаповалова А**, Цапенко П, Тимошенко К, Розова К. *Структурно-функціональні взаємозв'язки у системі зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії*. IV scientific and practical conference of students and young scientists with international participation «From experimental and clinical pathophysiology to the achievements of modern medicine and pharmacy» May 19, 2022 Kharkiv. – Х.: Вид-во НФаУ, 2022. с.349-352

10. **Шаповалова А**, Розова К. *Функціональні особливості у системі зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії*. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» м.Тернопіль, 26-28 жовтня, 2022 р., с.72

11. **Шаповалова А**. *Взаємозв'язок активації мітохондріальних АТФ-*

залежних K⁺-каналів та змін функції зовнішнього дихання при експериментальній пневмонії. V науково-практична internet-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція" м.Харків, 17 листопада 2022 р., с.337

12. **Шаповалова А, Розова К.** *Зміни ультраструктури легень при експериментальній пневмонії та у осіб з рестриктивною дихальною недостатністю. V науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації ", м. Харків, 18 травня 2023 р., НФаУ, 2023., с.324-326*

13. **Шаповалова А.** *Ефективність застосування препарату Ліпін-Біолік® в комплексному лікуванні рестриктивної дихальної недостатності, обумовленої гострою пневмонією та пневмонією з затяжним перебігом. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2023», Полтава, Україна, 1 грудня 2023, с.45-46*

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- Науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі читання. "Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми", 19-20 вересня, 2019, Івано-Франківськ, Україна – публікація, стендова доповідь.

- XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., 29-30 жовтня, 2020 р., Тернопіль, Україна – публікація.

- VIII національний конгрес патофізіологів України. Патологічна фізіологія - охороні здоров'я України, 2020-2021 р., Одеса, Україна – публікація.

- 83-й всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та

молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя» (з міжнародною участю), 18-19 листопада 2021 р., Лиман, Україна – публікація.

- The 11th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects”, April 24-26, 2022. Berlin, Germany – publication.

- IV scientific and practical conference of students and young scientists with international participation «From experimental and clinical pathophysiology to the achievements of modern medicine and pharmacy» May 19, 2022, Kharkiv, Ukraine – publication.

- XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» 26-28 жовтня, 2022 р., м.Тернопіль, Україна – публікація.

- V науково-практична internet-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція" 17 листопада 2022 р., м.Харків, Україна – публікація.

- V науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації ", 18 травня 2023 р., м. Харків, Україна – публікація.

- Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2023», 1 грудня 2023 р., Полтава, Україна – публікація.

ДОДАТОК Б
Акти впроваджень
ДОДАТОК Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. ректора
Донецького національного
медичного університету
д.мед.н., професорка
Майя ЄРМОЛАСВА
« 4 » грудня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції до впровадження:** Морфо-функціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії (в клініці та експерименті) і пошук ефективних шляхів його лікування.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 01024, вулиця Богомольця 4, м.Київ, Україна.
3. **Прізвище, ім'я по батькові автора:** Шаповалова Анна Сергіївна
4. **Джерело інформації:** Tsapenko K, Shapovalova A, Timchenko O, Golovko A, Rozova E, Portnichenko A. (2021) Peculiarities of the influence of mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels activation on the function of external respiration under experimental pneumonia. *Fiziol. Zh.* 2021; 67(6): 52-59. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.06.052>
5. **Назва установи, що проводить впровадження:** Донецький національний медичний університет
6. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №1
7. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2023.
8. **Результат впровадження:** стало відомим, що фосфоліпіди відновлюють пошкоджені клітинні мембрани, а уридин, за рахунок активації мітохондріальних АТФ-залежних K⁺-каналів попереджає розвиток пневмосклерозу.
9. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань про морфо-функціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії (в клініці та експерименті) та використання фосфоліпідів і уридину, як коригуючих засобів.
10. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** не має.

Відповідальна за впровадження
завідувачка кафедри
внутрішньої медицини №1
д.мед.н., професорка



Майя ЄРМОЛАСВА

ДОДАТОК Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з наукової роботи

ДУ «Інститут геронтології

ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

д.мед.н., професор Шатило В.Б.



10 грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Морфо-функціональні особливості розвитку пневмосклерозу при хронічній пневмонії та пошук ефективних шляхів його лікування.

2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, 01024, вулиця Богомольця, 4, м. Київ, Україна

3. **Прізвище, ім'я, по батькові автора:** Шаповалова Анна Сергіївна

4. **Джерело інформації:** Tsapenko K, Shapovalova A, Timchenko O, Golovko A, Rozova E, Portnichenko A. Peculiarities of the influence of mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels activation on the function of external respiration under experimental pneumonia. Fiziol. Zh. 2021; 67(6): 52-59. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.06.052> Scopus;

Розова К, Шаповалова А. Клінічна ефективність застосування фосфоліпідів у пацієнтів із рестриктивною дихальною недостатністю, зумовленою запаленням легеневої тканини. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2023; № 2 (53): 15-20. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2023-2-15> Scopus.

5. **Установа, що проводить впровадження:** ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів.

6. **Впроваджено:** у дослідницький та лікувальний процеси.

7. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2023 р.

8. **Результат впровадження:** підтверджено, що фосфоліпіди в ліпосомальній формі та уродин (блокатор мітохондріальних АТФ-залежних К⁺ каналів) справляють позитивний вплив при запальних процесах та попереджують їх хронізацію.

9. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань про механізми впливу фосфоліпідів та мітохондріальних АТФ-залежних К⁺ каналів на формування запалення, і вони можуть слугувати коригуючими засобами.

10. **Зауваження та пропозиції організації, яка впровадила розробку:** не має.

Відповідальний за впровадження
головний науковий співробітник
відділу клінічної фізіології та патології
внутрішніх органів
д.мед.н., професор



Асанов Е.О.