

ВПЛИВ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ОСІБ, ІНФІКОВАНИХ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE*, НА ЕНДОБРОНХІАЛЬНІ ФАКТОРИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ЛОКАЛЬНУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ

М. М. Островський, О. І. Варунків, М. О. Кулинич-Миськів, Г. З. Корж,
І. О. Савеліхіна, М. П. Стовбан

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. Екзогенний L-аргініну аспартат є імуномодуючим посередником, що зменшує виробництво прозапальних цитокінів альвеолярними макрофагами. Призначення екзогенного субстрату для місцевого виробництва окису азоту забезпечує гомеостаз між кількістю про- та протизапальних цитокінів у хворих на негоспітальну пневмонію на тлі ішемічної хвороби серця, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae*.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, ішемічна хвороба серця, L-аргініну аспартат.

ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЙ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ
НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЛИЦ,
ИНФИЦИРОВАННЫХ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE*,
НА ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И
ЛОКАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

М. М. Островский, А. И. Варункив,
Н. А. Кулинич-Миськив, Г. З. Корж,
И. А. Савелихина, М. П. Стовбан

Резюме. Экзогенный L-аргинина аспартат является иммуномодулирующим посредником, уменьшающим производство провоспалительных цитокинов альвеолярными макрофагами. Назначение экзогенного субстрата для местного производства окиси азота обеспечивает гомеостаз между количеством про- и противовоспалительных цитокинов у больных негоспитальной пневмонией на фоне ишемической болезни сердца, инфицированных *Chlamydomphila pneumoniae*.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, ишемическая болезнь сердца, L-аргинина аспартат.

PATHOGENETIC BASED PHARMACOLOGICAL
CORRECTION OF COURSE
OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AGAINST
ISCHEMIC HEARTDISEASE IN PERSONS INFECTED BY
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE, ON
FACTORS OF ENDOBRONCHIAL NON-SPECIFIC
RESISTANCE AND AND THE LOCAL
IMMUNE RESPONSE

М. М. Ostrovskiy, O. I. Varunkiv,
M. O. Kulinich-Miskiv, G. Z. Korzh,
I. O. Savelihina, M. P. Stovban

Summary. Exogenous L-arginine aspartate is immunomodulatory agent, which reduces the production of proinflammatory cytokines by alveolar macrophages. Purpose of exogenous substrate for local production of nitric oxide provides homeostasis between the number of pro and anti-inflammatory cytokines in patients with community-acquired pneumonia on a background of ischemic heart disease, infected *Chlamydomphila pneumoniae*.

Key words: community-acquired pneumonia, coronary heart disease, L-arginine aspartate.

Адреса для листування:

Островський Микола Миколайович
Івано-Франківський державний медичний університет
МОЗ України, кафедра госпітальної терапії № 2
117а, вул. Чорновола, кв.1, Івано-Франківськ, 76005, Україна

ВСТУП

Одними з найбільш поширених захворювань людства залишаються хвороби органів дихання [14, 18]. Від негоспітальної пневмонії (НП) у світі щорічно помирає близько 2 млн людей, що становить 4–7 % від захворюлих [15]. У США щорічно діагностується 3–4 млн хворих на НП [13], а в країнах Євросоюзу кількість таких хворих протягом року перевищує 4,2 млн осіб [15]. Клінічний перебіг НП за останні роки помітно змінився, і в першу чергу це пов'язано зі збільшенням частоти верифікації атипової мікрофлори, насамперед вірусної та хламідійної інфекції як можливого етіологічного чинника патології [15].

Відомо, що хламідійною інфекцією уражено близько 60 % жінок і 50 % чоловіків. Вважається, що від 5 до 15 % випадків НП зумовлені *Chlamydomphila pneumoniae*, а в період епідемії цей показник може становити 25 % [2]. Летальність при хламідійній пневмонії становить 9,8 % [5]. Хламідіоз — типовий приклад так званих «повільних бактеріальних інфекцій», які можуть існувати в організмі хазяїна десятиріччями чи навіть на протязі всього життя зберігаючи патогенні властивості. Іншими словами, має місце третій варіант взаємодії паразит-хазяїн, коли не відбувається ні загибелі макроорганізму, ні елімінації мікроорганізму, а зберігається рівновага

між захисними силами і патогенним впливом збудника, що дозволяє їм потрапляти практично у всі органи і тканини, викликаючи несприятливі патологічні зсуви [9].

Водночас, в сучасній медичній літературі (Bhakdi S., 2000; Kaski J. C. et al., 1999) є дані, що свідчать про роль *Chlamydomphila pneumoniae* в атерогенезі, клінічні прояви якого можуть бути представлені ішемічною хворобою серця (ІХС), ураженням судин мозку, нирок та кінцівок. В усьому світі ІХС є найпоширенішим захворюванням з високою ймовірністю тяжких ускладнень. Тому ця проблема, крім медичного, має ще й соціальний характер. Ішемічна хвороба серця займає одне з провідних місць у структурі захворюваності та смертності населення України. В країні приблизно 6–8 млн пацієнтів з ІХС. За даними статистики, причиною 62,5 із 100 випадків смертей є серцево-судинні події, а за останні 10 років смертність від ІХС збільшилася на 9,3 %, захворюваність і розповсюдженість відповідно у 2,2 і 1,6 разу [5].

Тому, на нашу думку, глибокого вивчення потребує вплив патогенетично-обґрунтованої медикаментозної корекції НП на тлі ІХС в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae* на ендобронхіальні фактори неспецифічної резистентності та локальну імунну відповідь.

Метою даного дослідження є оцінка раціональності патогенетично-обґрунтованої медикаментозної корекції НП на тлі ІХС в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae* з використанням препарату L-аргініну аспартата та її вплив на ендобронхіальні фактори неспецифічної резистентності та локальну імунну відповідь.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було обстежено 102 пацієнти з НП віком від 50 до 65 років. Верифікацію діагнозу НП проводили згідно рекомендацій наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [14]. Із усіх обстежених пацієнтів 58 мали супутню патологію у вигляді ІХС, причому в 18 з них було верифіковано *Chlamydomphila pneumoniae*. Діагноз стабільної стенокардії напруження та її ФК попередньо було встановлено за допомогою тесту із дозованим фізичним навантаженням (третміл-тест) і за характером змін на електрокардіограмі у стані спокою відповідно до рекомендацій чинного наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим з ІХС». Усі обстежені хворі на ІХС мали ознаки серцевої недостатності ФК І (НУНА) зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (за даними ехокардіографії). У цих пацієнтів із НП комплекс лікування доповнювався додатковим призначенням лікарського препарату L-аргініну аспартата (Тівортін аспартат, Юрія-Фарм, Україна) внутрішньо, під час їжі, по 5 мл (1 г) 3 рази на добу протягом 15 днів. Контрольну групу порівняння склали 17 практично здорових осіб (ПЗО) без на-

явних ознак захворювань респіраторного тракту та іншої патології внутрішніх органів.

Детекцію *Chlamydomphila pneumoniae* проводили методом виявлення в сироватці крові антихламідійних антитіл класу G за допомогою імуноферментного аналізу апаратом «StatFax 303 Plus» («SeroCP IgG», «Savyon», Ізраїль). При позитивному результаті (титр — 1:64) розпочинали наступний етап діагностики — визначення в сироватці крові IgA-антитіл до *Chlamydomphila pneumoniae* (обладнання та реагенти фірми «SeroCP IgA», «Savyon», Ізраїль) та полімеразної ланцюгової реакції (обладнання та реагенти фірми «БиоКом», Росія).

Для імунофенотипування субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD4⁺, CD8⁺, CD95⁺ (Fas/APO-I), з використанням моноклональних антитіл, їх виділяли з периферичної крові за методом Л. Б. Хейфец та В. Ф. Абалкіна (1973). Реакцію виявлення антигенів клітин проводили за модифікованою методикою Е. Reinherz та співавторів (1997) на предметних скельцях. Препарати досліджували в люмінесцентному мікроскопі, оснащеному фазово-контрастним пристосуванням («Люмам-ІЗ»).

Рівень інтерлейкінів (ІЛ) 1 β , 2, 4, 6, TNF- α визначали в супернатанті з лімфоцитів периферичної крові, рівень ІЛ-6 — ще й у бронхоальвеолярному вмісті методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «StatFax 303 Plus» за допомогою реагентів «ПроКон» (ТЗОВ «Протеїновий контур», Росія).

Усі дослідження проводили за єдиною схемою — до та на 21-шу добу з моменту початку лікування.

Статистичну обробку матеріалу здійснювали з використанням методів парної статистики, методу відмінності, t-критерію Ст'юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакету «STATISTICA for Windows».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених хворих до початку лікування рівні клітин CD4⁺ були значно ($p < 0,05$) знижені ($(32,43 \pm 1,08) \%$) в порівнянні з групою ПЗО ($(43,27 \pm 3,17) \%$) (табл. 1). На 21-шу добу після лікування даний показник становив $(41,98 \pm 1,32) \%$, ($p < 0,05$). Рецептор CD4⁺ несуть клітини, описані як Т-лімфоцити з хелперними (індукторними) властивостями [4]. До їх функції належить розпізнавання антигену, продукція лімфокінів та запуск і регуляція всіх Т-клітинно-залежних імунних реакцій [4].

Показник лімфоцитів CD8⁺ на момент первинного обстеження в групі пацієнтів з верифікованою *Chlamydomphila pneumoniae* був знижений ($(26,65 \pm 2,11) \%$, $p < 0,01$) порівняно з показником клітин CD8⁺ у групі ПЗО ($(30,65 \pm 2,38) \%$, $p < 0,05$), що, на нашу думку, вказує на виражене порушення процесів лімфоцитарної кооперації в імунній відповіді (табл. 1). Після лікування даний показник становив $(29,81 \pm 2,38) \%$, $p < 0,05$.

Виявлено збільшення експресії CD95⁺ (Fas/APO-I) на лімфоцитах периферійної крові у хворих досліджуваної групи ($(8,56 \pm 0,36) \%$, $p < 0,05$) порівняно із даними групи контролю ($(5,17 \pm 0,11) \%$, $p < 0,01$) (табл. 1). На 21-шу добу з моменту початку

Таблиця 1 — Стан субпопуляцій Т-лімфоцитів у периферійній крові хворих на НП, (М ± m) %

Показник	ПЗО (n = 17)	Хворі з НП на тлі ІХС, інфіковані <i>S. pneumoniae</i>	
		до лікування (n = 18)	після лікування (n = 18)
CD4 ⁺	43,27 ± 3,17	32,43 ± 1,08	41,98 ± 1,32
CD8 ⁺	30,65 ± 2,38	26,65 ± 2,11	29,81 ± 2,38
CD95 ⁺	5,17 ± 0,11	8,56 ± 0,36	5,44 ± 0,16

лікування значення клітин CD95⁺ знизилось до (5,44 ± 0,16) %, $p < 0,01$. Беручи до уваги те, що для Fas/Fas-L системи не відомо інших функцій, окрім активації апоптозу [1], отримані результати вказують на наростання активації апоптозу лімфоцитів периферійної крові у хворих з НП на тлі ІХС, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae*, що паралельно супроводжується зменшенням субпопуляційного вмісту активованих Т- і В-лімфоцитів та Т-хелперних клітин. Сильну імунорегулюючу властивість NO доведено вже давно [19], а практично повна нормалізація клітин CD4⁺, CD8⁺ та CD95⁺ в даній групі пацієнтів після лікування є переконливим свідченням доцільності запропонованої нами схеми лікування.

Результати проведеного дослідження інтерлейкінового профілю показали, що у групі ПЗО рівень ІЛ-1β складав (33,46 ± 4,98) пг/10⁶ клітин, ІЛ-2 — (156,9 ± 10,86) пг/10⁶ клітин, ІЛ-4 — (13,73 ± 0,69) пг/10⁶ клітин, TNF-α — (93,93 ± 11,83) пг/10⁶ клітин, ІЛ-6 — (9,17 ± 1,03) пг/10⁶ клітин, а показник ІЛ-6 у бронхоальвеолярному вмісті був (41,07 ± 3,31) пг/10⁶ клітин ($p < 0,05$) (табл. 2).

При верифікації хламідійної інфекції у пацієнтів з НП на тлі ІХС загальна картина продукції цитокінів як наслідку дисбалансу у функції альвеолярних макрофагів виглядала наступним чином: показники ІЛ-1β та TNF-α зросли до (76,19 ± 5,38) та (174,68 ± 19,18) пг/10⁶ клітин відповідно; ще більш вираженим було зростання ІЛ-6, що становило (86,4 ± 5,24) пг/10⁶ клітин у крові та (267,15 ± 6,25) пг/10⁶ клітин у бронхоальвеолярному змиві (табл. 2). Знизився показник ІЛ-2 до (84,33 ± 5,14) пг/10⁶ клітин та практично

відсутнім був ІЛ-4, який становив (2,23 ± 0,12) пг/10⁶ клітин.

На тлі проведеного лікування ми можемо спостерігати такі зміни стану інтерлейкінового профілю: зниження рівнів ІЛ-1β до (37,01 ± 3,27) пг/10⁶ клітин ($p < 0,05$), TNF-α до (94,11 ± 9,86) пг/10⁶ ($p < 0,05$), значно знизилась також рівні ІЛ-6 як у крові, так і бронхоальвеолярному вмісті до (16,51 ± 1,18) пг/10⁶ ($p < 0,01$) та (64,13 ± 4,78) пг/10⁶ клітин ($p < 0,05$) відповідно; а також практично в нормалізувались показники ІЛ-2 та ІЛ-4 до (143,12 ± 7,81) пг/10⁶ ($p < 0,05$) та (12,11 ± 1,41) ($p < 0,01$) відповідно (табл. 2).

В проведеному нами дослідженні рівнів цитокінів Th1 типу — ІЛ-1β, ІЛ-2, TNF-α та їх природних антагоністів, що синтезуються Th2 типу — ІЛ-4, виявили, що при НП та хламідійному інфікуванні переважають прозапальні цитокіни (макрофагально-моноцитарного походження) над регуляторними цитокінами. В ідеалі, підвищення концентрації прозапальних цитокінів у пацієнтів на початку захворювання, на нашу думку, треба розглядати як реакцію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенне подразнення. Патолофізіологічна дія їх направлена на індукцію гарячки, синтез білків гострої фази запалення, ініціальну активацію і проліферацію Т-хелперів, позитивний хемотаксис нейтрофілів та мононуклеарів у вогнище ураження, обмеження запального процесу шляхом підвищення поверхневої прокоагуляційної активності ендотеліальних клітин і зниження експресії тканинного активатора плазміногену, що створює умови для формування захисного фібринового бар'єру [7]. Надмірна кількість TNF-α, опосередковано через ІЛ-1β, активує проліферацію основних клітин

Таблиця 2 — Рівень інтерлейкінів у хворих на НП, (М ± m) пг/10⁶ клітин

Показник	ПЗО n=17	Хворі з НП на тлі ІХС, інфіковані <i>S. pneumoniae</i>	
		до лікування (n = 18)	до лікування (n = 18)
ІЛ-1β	33,46 ± 4,98	76,19 ± 5,38	37,01 ± 3,27
ІЛ-2	156,90 ± 10,86	84,33 ± 5,14	143,12 ± 7,81
ІЛ-4	13,73 ± 0,69	2,23 ± 0,12	12,11 ± 1,41
TNF-α	93,93 ± 11,83	174,68 ± 19,18	94,11 ± 9,86
ІЛ-6	9,17 ± 1,03	86,40 ± 5,24	16,51 ± 1,18
ІЛ-6 бронхоальвеолярного вмісту	41,07 ± 3,31	267,15 ± 6,25	64,13 ± 4,78

сполучної тканини, сприяючи фіброзу, а також реактивує фагоцитарну активність фібробластів та епітеліальних клітин, створюючи замкнене коло прогресування патологічного процесу та розвиток деструкції альвеол та пневмосклерозу [7]. Надмірна активація продукції прозапальних цитокінів, у першу чергу ІЛ-1 β та ІЛ-6, призводять до деструкції мембранних структур та пролонгації патологічного процесу при НП.

Визначене нами зниження концентрації ІЛ-2, незважаючи на значний стимулюючий вплив зі сторони високих показників TNF- α , потрібно розцінювати як прояв депресії Т-клітинної ланки імунітету, ступінь якої не є рівнозначною. Необхідно відмітити, що в ініціальній фазі захворювання при альтерації легеневої тканини (при підвищенні антигенного матеріалу з низькою імуногенністю) наявною є можливість діяльності клітин фагоцитарної ланки. Тому, на нашу думку, зниження концентрації ІЛ-2 в цій ситуації є біологічно законною реакцією. Цитотоксична дія TNF- α має комплексну природу, здатність індукувати апоптоз клітин. Викликає також генералізацію у клітинній мембрані активних форм кисню, супероксидрадикалів, а також оксиду азоту. Він впливає на ендотелій, посилюючи на ньому експресію молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, чинить хемотоксичну дію на різні клітини та стимулює синтез білків гострої фази запалення [11]. Також TNF- α є фактором, що зв'язує запалення та проатерогенні порушення обміну ліпопротеїдів крові: пригнічуючи активність ліпопротеїнової ліпази та знижуючи інтенсивність гідролізу тригліцеридів, тим самим сприяє розвитку гіпертригліцеридемії [17]. Експериментальні дані свідчать про здатність TNF- α індукувати ремоделювання серцевого м'яза, спричинювати гіпертрофію міокарда та сприяти прогресуючому зниженню його скоротності [10].

ІЛ-6 є одним із найважливіших факторів, що визначають участь запалення в атерогенезі та розвитку ІХС і може продукуватись також в атероматозній бляшці. ІЛ-6 є могутнім індуктором залучення печінки у гостру фазу відповіді з подальшим збільшенням вмісту в крові С-реактивного протеїну, фібриногену та зменшенням кількості холестеринів, ліпопротеїдів високої щільності [16], що негативно впливатиме на стабільність перебігу ІХС. ІЛ-6 бере участь у патогенезі дестабілізації перебігу ІХС шляхом аутокринних, паракринних та ендокринних механізмів, а також активує мегакаріоцитопоез і призводить до збільшення кількості й активності ліпопротеїнової ліпази в плазмі, розвитку стабільної гіперліпідемії. Паралельно ІЛ-6 стимулює моноцити та сприяє їх міграції у стінку судини з активуванням локального запалення в атеросклеротичній бляшці та її можливим руйнуванням.

Завдання оксиду азоту полягає в тому, щоб визначити тонку межу, забезпечивши при цьому гомеостаз, між збереженням адекватної імунної відповіді макроорганізму та виникненням аутоагресивного імунопатологічного процесу. Адже відомо, що прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-2,

активують цитотоксичні властивості НК-клітин і можуть напряму альтерувати легеневу тканину [6]. При цьому розвивається імунна відповідь на гетерогенезовані аутоантигени, яка у наслідку приводить до появи аутоантитіл, які, з однієї сторони, руйнують клітини власного організму, але, з іншого боку, є захисною реакцією спрямованою на збереження гомеостазу [12].

Не з'ясованою до кінця залишається дія субстрату оксиду азоту L-аргініну на продукцію про- та протизапальних цитокінів, проте можна з впевненістю стверджувати, що надання екзогенного субстрату для місцевого виробництва NO може зменшити кількість прозапальних медіаторів під час гострого пошкодження легень, та забезпечити гомеостаз між адекватною імунною відповіддю та автоімунними процесами. В літературі є безліч повідомлень про те, що TNF- α та ІЛ-1 β стимулюють індукційну NO-синтазу (iNOS), яка продукує NO в токсичних кількостях. З іншої сторони, досліджень про вплив NO на синтез TNF- α та ІЛ-1 β не дуже багато. Одним з можливих варіантів, чому NO зменшує синтез прозапальних цитокінів є супресія генної транскрипції TNF- α та ІЛ-1 β [8]

Перспективність подальших досліджень полягає у більш глибокому вивченні впливу донатора оксиду азоту L-аргініну на клітинну та гуморальну імунну відповідь.

ВИСНОВКИ

Екзогенний L-аргінін аспартат є імуномодуючим посередником, що зменшує виробництво прозапальних цитокінів альвеолярними макрофагами. Призначення екзогенного субстрату для місцевого виробництва оксиду азоту забезпечує гомеостаз між кількістю про- та протизапальних цитокінів у хворих на НП на тлі ІХС, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Apoptosis [text] / T. Fernandes-Alnemri [et al.] // Scientist. — 1997. — Vol. 1, № 24. — P. 33–44.
2. Bariffi F. Epidemiology of lower respiratory tract infections [text] / F. Bariffi, A. Sanduzzi, A. Ponticiella // J. of Chemoth. — 2002. — Vol. 15, № 4. — P. 263–276.
3. Cook D. G. Using the WHO (Rose) Angina Questionnaire in Cardiovascular Epidemiology [text] / D. G. Cook, Shaper A. G., Macfarlane P. W. // Int. J. Epidemiol. — 1989. — №. 18 (3). — P. 607–613.
4. Dorf M. E. Suppressor T cells : some answers but more questions [text] / M. E. Dorf, V. K. Kuchroo, M. Collins // Immunol. Today. — 2002. — Vol. 13, № 7. — P. 241–24.
5. Epidemiologic study of Chlamydia pneumoniae with ELISA [text] / Y. Dake [et al.] // Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. — 1998. — No. 101 (11). — P. 20–21.
6. Holt P. G. Alveolar macrophages [text] / P. G. Holt // J. Immunol. — 1999. — Vol. 27, No. 2. — P. 189–198.
7. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherence for lymphocytes [text] / C. Watson [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 1996. — №1. — P. 112–119.
8. Role of Endogenous Nitric Oxide in TNF- α and IL-1 β Generation in Hepatic Ischemia-Reperfusion [text] / L. Peitan [et al.] // Shock. — 2000. — №. 13 (3). — P. 217–223.
9. Smith E. B. Transport, interactions and retention of plasma proteins in the intima: the barrier functions of the

- internal elastic lamina [Текст] / E. B. Smith // Eur. Heart. J. — 1990. — V. 11. — P. 72–81.
10. TNF- α decreases aMHC expression by a NO mediated pathway: role of E-box transcription factor for cardiomyocytes specific generegulation [Текст] / D. Hilfiker-Kleiner [et al.] // Cardiovasc. Res. — 2002. — Vol. 53, N 1. — P. 460–469.
 11. Zang M. Tumor necrosis factor [Текст] / M. Zang, K. J. Tracey // The cytokine hand book. — New York: Academic press. — 1998. — Vol. 3. — P. 515–548.
 12. Дворецкий Л. И. Пневмонии. Диагностика, лечение, геронтологические аспекты [Текст] / Л. И. Дворецкий // Рус. мед. журн. — 1996. — Т. 4, № 11. — С. 684–694.
 13. Мельник В. П. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії при супутньому інфікуванні *Chlamydophila pneumoniae* [Текст] / В. П. Мельник, Д. С. Разборов, О. А. Сірош // Український пульмонологічний журнал — 2003. — № 1. — С. 47–49.
 14. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст]. — Київ : ТОВ «Велес», 2007. — 148 с.
 15. Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія. Патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2001. — № 3. — С. 58–64.
 16. Павликова Е. П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей α при ишемической болезни [Текст] / Е. П. Павликова, И. М. Мерай // Кардиология. — 2003. — № 8. — С. 68–71.
 17. Серик С. Л. Иммуновоспалительная активность при ишемической болезни сердца [Текст] / С. Л. Серик // Укр. кард. журн. — 2002. — № 1. — С. 40–45.
 18. Фещенко Ю. І. Основні тенденції епідеміологічної ситуації з туберкульозу та неспецифічних хвороб органів дихання в Україні [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник // Український пульмонологічний журнал. — 1996. — № 4. — С. 5–9.
 19. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. / C. Bogdan // Nat. Immunol. — 2001. — № 2. — P. 907–916.