

М. М. Островський, О. І. Варунків
ВПЛИВ ПАТОГЕНЕТИЧНО-ОБҐРУНТОВАНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ
НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В ОСІБ,
ІНФІКОВАНИХ CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE, НА ЕНДОБРОНХІАЛЬНІ ФАКТОРИ
НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ЛОКАЛЬНУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ

Івано-Франківський національний медичний університет

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

Н. Н. Островский, О. И. Варункив

Резюме

Обследовано 102 больных негоспитальной пневмонией в возрасте от 50 до 65 лет. 58 больных имели сопутствующую патологию в виде ишемической болезни сердца, из них 18 пациентов были инфицированы *Chlamydomphila pneumoniae*. Детекция *Chlamydomphila pneumoniae* проводилась методом выявления в сыворотке крови антихламидийных антител класса G с помощью иммуоферментного анализа на аппарате "StatFax 303 Plus" (SeroCP IgG, Savyon, Израиль). Для иммуоферментирования субпопуляции Т-лимфоцитов [CD4+, CD8+, CD95+ (Fas/APO-I)] с использованием моноклональных антител их выделяли из периферической крови методом Л. Б. Хейфец и В. Ф. Абалкина (1973). Уровень интерлейкинов 1 β , 2, 4, 6, TNF α определяли в лимфоцитах периферической крови, уровень интерлейкина-6 — в бронхоальвеолярном содержимом методом иммуоферментного анализа. Все исследования проводили по единой схеме — во время поступления больного в клинику и на 21-й день от момента начала лечения.

Установлено, что L-аргинин (тивортин аспартат) обладает иммуномодулирующими свойствами, уменьшает выработку провоспалительных цитокинов альвеолярными макрофагами. Назначение экзогенного субстрата для местной продукции оксида азота обеспечивает оптимальное соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у больных негоспитальной пневмонией на фоне ишемической болезни сердца, инфицированных *Chlamydomphila pneumoniae*.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония на фоне ишемической болезни сердца, инфицированность *Chlamydomphila pneumoniae*, тивортин, иммуномодулирующие свойства.

Укр. пульмонол. журнал. 2013, № 3, С. 63–67.

Островський Микола Миколайович
 ДВНЗ: "Івано-Франківський національний медичний університет"
 Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб
 Доктор медичних наук, професор
 117а, вул. Чорновола, кв.1, Івано-Франківськ, 76005
 Тел.: 380679796690, факс: 380342712062, dr.ostrovskiy@rambler.ru

THE INFLUENCE OF PATHOGENETICALLY SUBSTANTIATED
MEDICINAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED
PNEUMONIA IN COMBINATION WITH CONCOMITANT
CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS, INFECTED BY
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE, ON ENDOBRONCHIAL NON-
SPECIFIC RESISTANCE FACTORS AND LOCAL IMMUNE
RESPONSE

M. M. Ostrovskyy, O. I. Varunkiv

Abstract

102 community acquired patients aged 50–65 years were examined. 58 of them were additionally diagnosed with coronary artery disease; among them 18 patients were infected with *Chlamydomphila pneumoniae*. A detection of *Chlamydomphila pneumoniae* was done using the method of detection of serum antibodies IgM by means of EIA on "StatFax 303 Plus" (SeroCP IgG, Savyon, Israel). For the purpose of phentyping of T-lymphocyte population [CD4+, CD8+, CD95+ (Fas/APO-I)] using monoclonal antibodies, the cells were extracted from the blood using L. B. Heyfets and V. F. Abalkin method (1973). The level of interleukin 1 β , 2, 4, 6, TNF α were measured in peripheral blood lymphocytes, whereas interleukin 6 was determined in bronchoalveolar fluid using EIA. All tests were performed according to one protocol: at the admission to the hospital and on 21st day after start of therapy.

It was established that L-arginin (tivortin aspartate) had immunomodulating effects and decreased production of pro-inflammatory cytokines by alveolar macrophages. The administration of endogenous substance for local production of nitrogen oxide normalizes the balance of cytokines in patients with community-acquired pneumonia, developing on the background of coronary artery disease and infected by *Chlamydomphila pneumoniae*.

Key words: community-acquired pneumonia, developing on the background of coronary artery disease, *Chlamydomphila pneumoniae* infection, tivortin, immunomodulating effects.

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 3: 63–67.

Mykola M. Ostrovskyy
 Ivano-Frankivsk National Medical University
 Head of Chair of Phthisiology and Pulmonology
 with courses of occupational diseases
 MD, professor
 117a/1, Chornovola str., Ivano-Frankivsk, 76005, Ukraine
 Tel.: 380679796690, fax: 380342712062, dr.ostrovskiy@rambler.ru

Одними з найбільш поширених захворювань людства залишаються хвороби органів дихання [14, 18]. Згідно даних резолюції IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України (20-22 жовтня 2008 р., м. Київ) негативною також є й динаміка: за 2006–2007 роки захворюваність на хвороби органів дихання зросла на 5,74 %, і перше

місце в її структурі посіла пневмонія, захворюваність котрою зросла на 7,04 %, а смертність — на 20,51 %.

Від негоспітальної пневмонії у світі щорічно помирає близько двох мільйонів людей, що становить 4–7 % від захворілих [15]. У США щорічно діагностується 3–4 млн хворих на негоспітальну пневмонію [13], а у країнах Євросоюзу кількість хворих на негоспітальну пневмонію протягом року перевищує 4,2 млн осіб [15]. Окремо

хочеться наголосити, що клінічний перебіг негоспітальної пневмонії за останні роки помітно змінився, і в першу чергу це пов'язано зі збільшенням кількості верифікації атипичної 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 % негоспітальних пневмоній викликаються *Chlamydomphila pneumoniae*, а в період епідемії цей показник може становити 25 %. [2]. Летальність при хламідійних пневмоніях 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 (Kaski J.C. et al., 1999; Bhakdi S., 2000;) є дані, що свідчать про роль *Chlamydomphila pneumoniae* в атерогенезі, клінічні прояви якого можуть бути представлені ішемічною хворобою серця (ІХС), ураженням церебральних судин, судин нирок та кінцівок. В усьому світі ішемічна хвороба серця є найпоширенішим захворюванням. В зв'язку із значною поширеністю ішемічної хвороби серця і високою ймовірністю тяжких ускладнень ця проблема, крім медичного, має ще й соціальний характер. Ішемічна хвороба серця займає одне з провідних місць у структурі захворюваності та смертності населення України. У країні приблизно 6–8 млн пацієнтів з ІХС. За статистикою, причиною 62,5 із 100 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 рази [5].

Тому, на нашу думку глибокого вивчення потребує вплив патогенетично-обґрунтованої медикаментозної терапії негоспітальної пневмонії на тлі ішемічної хвороби серця в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae* на ендобронхіальні фактори неспецифічної резистентності та локальну імунну відповідь.

*Метою даного дослідження є оцінка раціональності патогенетично-обґрунтованої медикаментозної терапії негоспітальної пневмонії на тлі ішемічної хвороби серця в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae* з використанням препарату тівортін аспартат (Юрія-Фарм, Україна) та її вплив на ендобронхіальні фактори неспецифічної резистентності та локальну імунну відповідь.*

Матеріал та методи

Нами було обстежено 102 пацієнти з НП віком від 50-ти до 65 років. Верифікацію діагнозу негоспітальної пневмонії та його формулювання проводили згідно матеріалів наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. — “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Ппульмонологія” [14]. При обстеженні пацієнтів було виявлено, що 58 із них мали супутню патологію у вигляді ІХС, причому у 18-ти із них було верифіковано *Chlamydomphila*

pneumoniae. Діагноз стабільної стенокардії напруження та її ФК попередньо було встановлено за допомогою тестів із дозованим фізичним навантаженням (тредміл-тест) і за характером змін на електрокардіограмі у спокої відповідно до чинного “Протоколу надання медичної допомоги хворим з ІХС” (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.). Усі обстежені хворі на ІХС мали ознаки серцевої недостатності ФК I (NYHA) зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (за даними ехокардіографії).. Для цієї когорти пацієнтів комплекс лікування НП доповнювався додатковим використанням лікарського препарату тівортін аспартат, який приймають внутрішньо, під час їди, по 5 мл (1 г) 3 рази на добу протягом 15 днів. Контрольну групу порівняння склали 17 практично здорових осіб (ПЗО) без наявних ознак захворювань респіраторного тракту та іншої патології внутрішніх органів. Дослідження проводили на момент госпіталізації у стаціонар.

Детекція *Chlamydomphila pneumoniae* проводилася 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) розпочинався наступний етап діагностики — визначення в сироватці крові IgA-антитіл до *Chlamydomphila pneumoniae* (обладнання та реагенти фірми SeroCP IgA, Savyon, Ізраїль) та полімеразної ланцюгової реакції з використанням обладнання та реагентів фірми “БиоКом” (РФ).

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, В. Ф. Абалкіна (1973). Реакцію виявлення антигенів клітин проводили за модифікованою методикою Е. Reinherz із співавт. (1997) на предметних скельцях. Препарати досліджували в люмінесцентному мікроскопі, оснащеному фазово-контрастним пристосуванням (“Люмам-ІЗ”).

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

Усі дослідження проводилися нами за єдиною схемою: на час поступлення хворого у клініку та на 21 добу з моменту початку лікування. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, з використанням t-критерію Ст'юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакету “STATISTICA for Windows®”.

Результати та їх обговорення

Проведене дослідження показало, що у досліджуваних хворих показники CD4+ клітин до початку лікування були значно знижені і склали (32,43 ± 1,08) %, в порівнянні з групою ПЗО (43,27 ± 3,17) (p<0,05). На 21 добу після лікування даний показник становив — (41,98 ± 1,32)% (p<0,05) (табл.1). Рецептор CD4+ несуть клітини, описані як Т-лімфоцити з хелперними (індукторними) властивостями [4]. До їх функції належить розпіз-

навання антигену, продукція лімфокинів та запуск і регуляція всіх Т-клітинно-залежних імунних реакцій [4].

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

Таблиця 1

Стан субпопуляцій Т-лімфоцитів (%) у периферійній крові хворих (M±m)

Показник	ПЗО n = 17	Хворі з негоспітальною пневмонією на тлі ІХС інфіковані <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> до лікування n = 18	Хворі з негоспітальною пневмонією на тлі ІХС інфіковані <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> 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

Аналіз результатів дослідження виявив збільшення експресії CD95+(Fas/APO-I) на лімфоцитах периферійної крові у хворих досліджуваної групи — (8,56±0,36) % ($p<0,05$), порівняно із даними групи контролю, де даний показник склав — (5,17±0,11) % ($p<0,01$) (табл. 1). На 21 добу з моменту початку 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, крім активації апоптозу [1], отримані результати вказують на наростання активації апоптозу лімфоцитів периферійної крові у хворих з негоспітальною пневмонією 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.

Проведені дослідження інтерлейкінового профілю показали, що у практично здорових осіб 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, TNFα — (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 ($p<0,05$).

При верифікації хламідійної інфекції у пацієнтів з негоспітальною пневмонією на тлі ІХС загальна картина продукції цитокінів як наслідку дисбалансу у функції альвеолярних макрофагів виглядала наступним чином: показники ІЛ-1β та TNFα 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. Знизився показник ІЛ-2 і

становив (84,33±5,14) пг/106 клітин, та практично відсутнім був ІЛ-4, який становив (2,23±0,12) пг/106 клітин.

Проведені нами дослідження рівнів цитокінів Th1 типу — ІЛ-1β, ІЛ2, TNFα та їх природніх антагоністів, що синтезуються Th2 типу — ІЛ-4, виявили, що при негоспітальній пневмонії та хламідійному інфікуванні має місце переважання прозапальних цитокінів (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. Патофізіологічна 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 TNFα, опосередковано через ІЛ-1β, активує проліферацію основних клітин 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-1β та ІЛ-6, призводять до деструкції мембранних структур та пролонгації патологічного процесу при негоспітальній пневмонії.

Визначене нами зниження концентрації ІЛ-2, незважаючи на значний стимулюючий вплив зі сторони високих показників TNFα, 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 інтерлейкіну-2 в цій ситуації є біологічно закономірною 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, зв'язаним з запаленням та проатерогенним порушенням 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 міокарду та сприяти прогресуючому зниженню його скорочення [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

Таблиця 2

Показники рівня інтерлейкінів у хворих з негоспітальною пневмонією

Показник пг/10 ⁶ клітин	ПЗО n = 17	Хворі з негоспітальною пневмонією на тлі ІХС інфіковані Chlamydomphila pneumoniae до лікування, n = 18	Хворі з негоспітальною пневмонією на тлі ІХС інфіковані Chlamydomphila pneumoniae після лікування, n = 18
ІЛ-1β	33,46±4,98	76,19±5,38	37,01±3,27
ІЛ-2	156,9±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	86,4±5,24	16,51±1,18
ІЛ-6 бронхоальвеолярного вмісту	41,07±3,31	267,15±6,25	64,13±4,78

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 автокринних, 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 уловити 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 направленою на збереження гомеостазу [12].

Не з'ясованою до кінця залишається дія 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 аутоімунними процесами. В літературі є безліч повідомлень про те, що TNF-α та ІЛ-1β стимулюють індукцибельну NO-синтазу (iNOS), яка продукує NO в токсичних кількостях. З іншої сторони, досліджень про вплив NO на синтез TNF-α та ІЛ-1β не дуже багато. Одним із можливих варіантів, чому NO зменшує синтез прозапальних цитокінів, є супресія генної транскрипції TNF-α та ІЛ-1β [8]

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

Висновки

Екзогенний L-аргінін (тівортину аспартат) є імуномодуючим середником, що зменшує виробництво прозапальних цитокінів альвеолярним макрофагами. Призначення екзогенного субстрату для місцевого виробництва оксиду азоту забезпечує гомеостаз між кількістю про- та протизапальних цитокінів у хворих на негоспітальну пневмонію на тлі ішемічної хвороби серця, інфікованих Chlamydomphila 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. 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. 241–242.
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-1β Generation in Hepatic Ischemia-Reperfusion [Text] / L. Peitan [et al.] // Shock. — 2000. — Vol. 13(3). — P. 217–223.

REFERENCES

1. Fernandes-Alnemri T, et al. Apoptosis. Scientist. 1997;1(24):33–44.
2. Bariffi F, Sanduzzi A, Ponticiella A. Epidemiology of lower respiratory tract infections. J. Chemoth. 2002;15(4):263–276.
3. Cook DG, Shaper AG, Macfarlane PW. Using the WHO (Rose) Angina Questionnaire in Cardiovascular Epidemiology. Int. J. Epidemiol. 1989;18(3):607–613.
4. Dorf ME, Kuchroo VK, Collins M. Suppressor T cells : some answers but more questions. Immunol. Today. 2002;13(7):241–242.
5. Dake Y, et al. Epidemiologic study of Chlamydia pneumoniae with ELISA. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1998;101(11):20–21.
6. Holt PG. Alveolar macrophages. J. Immunol. 1999;27(2):189–198.
7. Watson C, et al. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherence for lymphocytes. Clin. Exp. Immunol. 1996;1:112–119.
8. Peitan L, et al. Role of Endogenous Nitric Oxide in TNF-α and IL-1β Generation in Hepatic Ischemia-Reperfusion. Shock. 2000;13(3):217–223.
9. Smith EB. Transport, interactions and retention of plasma proteins in the intima: the barrier functions of the internal elastic lamina. Eur. Heart. J. 1990;11:72–81.
10. Hilfiker-Kleiner D, et al. TNF-α decreases aMHC expression by a NO mediated pathway: role of E-box transcription factor for cardiomyocytes specific generegulation. Cardiovasc. Res. 2002;53:460–469.

9. Smith, E. B. Transport, interactions and retention of plasma proteins in the intima: the barrier functions of the internal elastic lamina [Text] / E. B. Smith // *Eur. Heart. J.* — 1990. — Vol. 11. — P. 72–81.
10. *TNF- α decreases aMHC expression by a NO mediated pathway: role of E-box transcription factor for cardiomyocytes specific gene regulation* [Text] / D. Hilfiker-Kleiner [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 53. — P. 460–469.
11. Zang, M. Tumor necrosis factor [Text] / 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. журнал.* — 1996. — Т.4, № 11. — С. 684–694.
13. Мельник, В. П. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії при супутньому інфікуванні *Chlamydomphila pneumoniae* [Текст] / В. П. Мельник, Д. С. Разборов, О. А. Сірош // *Укр. пульмонолог. журн.* — 2003. — № 1. — С. 47–49.
14. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”.
15. Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія. Патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) / Ю. І. Феценко [та ін.] // *Укр. хіміотерапев. журн.* — 2001. — № 3. — С. 58–64.
16. Павликова, Е. П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли 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. журнал.* — 2002. — № 1. — С. 40–45.
18. Феценко, Ю. І. Основні тенденції епідеміологічної ситуації з туберкульозу та неспецифічних хвороб органів дихання в Україні [Текст] / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник // *Укр. пульмонолог. журн.* — 1996. — № 4. — С. 5–9.
19. Bogdan, C. Nitric oxide and the immune response [Text] / C. Bogdan // *Nat. Immunol.* — 2001. — № 2. — P. 907–916.
11. Zang M, Tracey KJ. Tumor necrosis factor. The cytokine hand book. — New York: Academic press. 1998;3:515–548.
12. Dvoretzkiy LI. *Pnevmonii. Diagnostika, lecheniye, gerontologicheskiye aspekty* (Pneumonia. Diagnosis, treatment, gerontological aspects). *Rus. Med. Zhurnal.* 1996;4(11):684–694.
13. Melnyk VP, Razborov DS, Sirosh OA. Osoblyvosti klinichnogo perebigu negospitalnoyi pnevmoniyi pry suputnomu infikovanni *Chlamydomphila pneumoniae* (Peculiarities of clinical course community-acquired pneumonia with concomitant chlamydiosis infection). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2003;No 1:47–49.
14. *Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoy dopomogi za spetsialnistyu “Pulmonologiya”.* Nakaz № 128 vid 19.03.2007. Kyiv: Veles. 2007;146 s. (Ministry of health of Ukraine. Approval of clinical protocols for provision of medical care in “Pulmonology”. Decree # 128 dated 19.03.2007).
15. Feshchenko Yul, et al. *Negospitalna pnevmoniya u doroslykh: etiologiya. Patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka, antybakterialna terapiya (metodychni rekomendatsiyi)* (Community acquired pneumonia in adults: etiology. Pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (guidelines)). *Ukr. Khimioterapev. Zhurnal.* 2001;No 3:58–64.
16. Pavlikova EP, Meray IM. *Klinicheskoye znacheniye interleykina-6 i faktora nekroza opukholey α pri ishemicheskoy bolezni* (Clinical significance of interleukin-6 and tumor necrosis factor α in the coronary disease). *Kardiologiya.* 2003;No 8: 68–71.
17. Serik SL. *Immunovospalitel'naya aktivnost pri ishemicheskoy bolezni serdtsa* (Immunological activity in coronary heart disease). *Ukr. Kard. Zhurnal.* 2002;No 1:40–45.
18. Feshchenko Yul, Melnyk VM. *Osnovni tendentsiyi epidemiologichnoyi sytuatsiyi z tuberkulozu ta nespetsyfichnykh khvorob organiv dykhannya v Ukraini* (The main tendencies of the epidemiological situation of tuberculosis and nonspecific respiratory diseases in Ukraine). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 1996;No 4:5–9.
19. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat. Immunol.* 2001;2:907–916.