

С.В. Антонюк

Морфофункціональний стан респіраторного відділу легенів при трипсин-індукованій пневмопатії в експерименті

Міська клінічна лікарня №19, міський онкологічний центр, м. Дніпропетровськ

Ключові слова: легені, трипсин-індукована пневмопатія, емфізема, система синтезу та секреції сурфактанта, система катаболізму.

Проведено комплексне морфологічне, фізико-хімічне та біохімічне дослідження адаптаційних механізмів респіраторного відділу легенів за умов короткочасного і тривалого інгаляційного впливу на них тригерного чинника – трипсину. При короткочасній дії трипсину в легенях розвивались гемодинамічні порушення аерогематичного бар'єру та гостра центроацинарна емфізема, яка при тривалій дії трансформувалась в хронічну панацинарну. Активіація адаптаційних механізмів легенів при гострому експерименті проявлялась високим рівнем функціонування процесів синтезу, секреції і катаболізму сурфактанта зі збільшенням поверхнево-активних речовин на альвеолярній поверхні. Тривала дія трипсину призводила до зниження механізмів катаболізму сурфактанта з подальшим накопиченням поверхнево-активних речовин в легенях. Зроблено висновок, що в основі зниження процесів катаболізму сурфактанта може бути їх виснаження, інактивіація фосфоліпази A_2 або їх комбінація. Накопичення поверхнево-активних речовин на альвеолярній поверхні призводить до зниження внутрішньоальвеолярного тиску і є однією з основних причин розвитку емфіземи.

Морфофункциональное состояние респираторного отдела легких при трипсин-индуцированной пневмопатии в эксперименте

С.В. Антонюк

Проведено комплексное морфологическое, физико-химическое и биохимическое исследование адаптационных механизмов респираторного отдела легких в условиях кратковременного и длительного ингаляционного влияния на них тригерного фактора – трипсина. При кратковременном действии трипсина в легких развивались гемодинамические нарушения аерогематического барьера и острая центроацинарная эмфизема, которая при длительном воздействии трансформировалась в хроническую панацинарную. Активация адаптационных механизмов легких при остром эксперименте проявлялась высоким уровнем функционирования процессов синтеза, секреции и катаболизма сурфактанта с увеличением поверхностно-активных веществ на альвеолярной поверхности. Длительное действие трипсина приводило к снижению механизмов катаболизма сурфактанта с последующим накоплением поверхностно-активных веществ в легких. Сделан вывод, что в основе снижения процессов катаболизма сурфактанта может быть их истощение, инактивация фосфолипазы A_2 или их комбинация. Накопление поверхностно-активных веществ на альвеолярной поверхности приводит к снижению внутриальвеолярного давления и является одной из основных причин развития эмфиземы.

Ключевые слова: легкие, трипсин-индуцированная пневмопатия, эмфизема, система синтеза и секреции сурфактанта, система катаболизма.

Патология. – 2010. – Т.7., №1. – С. 12-17

Morphofunctional state of respiratory part of lungs under the trypsin-induced pneumopathia in experiment

S.V. Antonyuk

Complex morphofunctional, physico-chemical and biochemical investigation of adaptive mechanisms of respiratory part of lungs was held in condition of short and long-term influence of trigger trypsin on lungs. Hemodynamic injuries in arohematic barrier and acute centroacinar emphysema were developed, which manifested into chronic panacinar emphysema under the long action of trypsin. Activation of the lung adaptive mechanisms while the acute experiment were displayed by high level of mechanisms of synthesis, secretion, and catabolism surfactant, and accompanied by increasing surface-active compounds on alveolar surface. The long-term influence of the factor caused the decrease of surfactant catabolism with its accumulation in lungs then. This enable us to make conclusion that the real culprit of decreasing of surfactant catabolism can be either their exhaustion or phospholipase A_2 inactivation or combination. Accumulation of surface-active compounds on alveolar surface leads to decrease of intraalveolar pressure, that is one of the main reason of development of pulmonary emphysema.

Key words: lungs, trypsin-induced pneumopathia, pulmonary emphysema, surfactant synthesis and secretion system, catabolism system.

Pathologia. 2010; 7(1): 12-17

Хронічні обструктивні захворювання легенів є однією з найбільш глобальних причин інвалідності та смертності у всьому світі [9,10,11,17]. Не зважаючи на зусилля науковців різних країн, механізми їх розвитку залишаються невідомими. Найбільш прийнятною на сьогодні є протеазно-антипротеазна теорія [9,11,14], в основі якої лежить пошкоджуюча дія протеолітичних ферментів на легеневу тканину та розвиток структурно-

функціональних порушень. Однак результати досліджень свідчать про їх вузьконаправлений характер і не дають змоги охарактеризувати міжсистемні зв'язки, що, без сумніву, має важливе значення в розумінні патогенетичних механізмів хронічних обструктивних захворювань легенів.

Останнім часом проводяться інтенсивні дослідження системи сурфактанта легенів та визначення її ролі в

пато- і морфогенезі легеневиx захворювань [8,12]. В нормі процеси вдиху та видиху легенів на s забезпечуються силами внутрішньоальвеолярного поверхневого натягу [8,4]. Дія різноманітних екопатогенних чинників на легені спричинює суттєві якісні та кількісні зміни в системі сурфактанта. Результати наших досліджень щодо впливу деяких чинників, зокрема, кремнієвого та вугільного пилу, а також сполук свинцю, свідчать, що активація процесів синтезу та секреції основних його компонентів призводить до надлишкового накопичення поверхнево-активних речовин на альвеолярній поверхні та може займати одне із провідних місць в патогенезі емфіземи легенів [1,18]. При постійному синтезі вміст поверхнево-активних речовин на альвеолярній поверхні регулюється механізмами катаболізму сурфактанта, де провідна роль відводиться фосфоліпазі A_2 [7,15]. Відомо, що регуляція активності фосфоліпази A_2 здійснюється безпосередньо за участю трипсина шляхом перетворення профермента в активну його форму [5]. Отже, можна припустити, що високий рівень трипсинової активності в легенях може спричинити як структурно-функціональні порушення легеневої тканини, так і призводити до дисбалансу в системі сурфактанта.

Мета дослідження – вивчення морфофункціонального стану респіраторного відділу легенів за умов короткочасного і тривалого впливу трипсина в експерименті та визначення ролі системи сурфактанта в розвитку трипсинової пневмопатії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне морфологічне, фізико-хімічне та біохімічне дослідження системи респіраторного відділу легенів при пневмопатії, спричиненої короткочасною та тривалою інгаляційною дією 0,1% розчину трипсину. Дослідження проводились на білих щурах лінії Вістар вагою 150-200 г. Тварини піддавали інгаляційній дії 0,1% розчину трипсину протягом 1 години двічі на тиждень. Контрольну групу склали 40 тварин. В експерименті було виділено дві групи. В I групі тварин виводили з досліду через тиждень від початку (короткий експеримент – 20 тварин), в II – через 2 місяці (тривалий експеримент – 20 тварин).

Морфологічному дослідженню підлягали легені, які фіксували інтратрахеально під тиском 15-20 мм вод. ст. 10%-м нейтральним формаліном та заливали в парафін. Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Морфометричні дослідження проводили за допомогою програми аналізу зображення Image-Pro Plus 3.0. Досліджували фракційні об'єми паренхіматозної тканини, повітряних просторів респіраторних бронхіол (РБ), альвеолярних ходів (АХ) і мішечків (y_x) та альвеолярного повітря (y_a), ширина входу в альвеолу (а) і її глибина (b), діаметр РХ, АХ і мішечків (d) та коефіцієнти відношення альвеолярного повітря до повітряних просторів РХ, АХ і мішечків (y_a/y_x), ширини входу в альвеолу до її глибини (a/b) та діаметра РХ, АХ і мішечків до подвоєної глибини альвеоли (d/2b) [2].

Систему сурфактанта легенів вивчали за допомогою фізико-хімічних і біохімічних методів. Поверхнево-активні властивості нативного сурфактанта та його фосфоліпідів досліджували на установці типу терез Вільгельмі за ізотермами стиснення-розтягнення [2,3,16].

Нативний сурфактант отримували методом екстракції фізіологічним розчином. Шматочки легеневої тканини подрібнювали на кріостаті, заливали 0,9% розчином хлориду натрію у співвідношенні 1:20, перемішували на магнітній мішалці протягом 15 хвилин. Легеневу тканину осаджували за допомогою центрифугування протягом 20 хвилин при 300g. Надосадкову рідину наносили на поверхню гіпофазу. Оцінювали мінімальний поверхневий натяг ($ПН_{\min}$) та індекс стабільності за Клементсом.

Фосфоліпіди сурфактанта екстрагували з легеневої тканини за допомогою органічних розчинників [13]. Вміст фосфоліпідів ($M_{\text{фл}}$) в тканині легенів визначали розрахунковим способом за ізотермами стиснення [2]. Поверхневу активність оцінювали за мінімальним поверхневим натягом ($ПН_{\min}$).

Біохімічні властивості оцінювали за допомогою тонкошарової хроматографії [5]. По денситограмах розраховували відсотковий вміст загальних ліпідів – фосфоліпідів (ФЛ), холестерину, вільних жирних кислот, ди- та тригліцеридів і ефірів холестерину та нейтральних ФЛ – лізофосфатиділхоліну (ЛФХ), сфінгомеліну (СМ), фосфатиділхоліну (ФХ) і фосфатиділетаноламіну (ФЕА). Активність гідролітичних процесів основних компонентів сурфактанта легенів оцінювали за показником фосфоліпазної активності (ПФА) [2]:

$$ПФА = \frac{\%ЛФХ}{\%ФХ} \times 100$$

Математичний аналіз результатів проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики [6].

Результати та їх обговорення

На основі проведених досліджень морфофункціонального стану респіраторного відділу легенів при пневмопатії, індукованій розчином трипсину, виявлено суттєві морфологічні зміни аерогематичного бар'єру на всіх етапах розвитку. Значно змінювались і фізико-хімічні та біохімічні властивості сурфактанта легенів.

Через тиждень від початку експерименту в легенях розвивалось повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла. Повітряний простір респіраторних бронхіол, альвеолярних ходів та мішечків збільшувався при зменшенні альвеолярного повітря, респіраторні ходи розширювались при збереженні конфігурації альвеол (табл. 1, рис. 1а). На тлі центроацинарної емфіземи траплялись ділянки дис- та ателектазів. Внаслідок мікроциркуляторних порушень розвивався інтерстиційний набряк. В просвіті альвеол відмічались поодинокі десквамовані клітини альвеолярного епітелію та альвеолярні макрофаги з пінистою цитоплазмою. В окремих ділянках зустрічалась навколо судин лімфоїдно-клітинна інфільтрація з поодинокими плазмоцидами (рис. 1б).

Порівняльна морфометрична характеристика респіраторного відділу легенів у контролі та при трипсиновій пневмонатії (M±m)

№ п/п	Показник	Контроль n=40	I група n=20	II група n=20
1.	Фракційні об'єми:			
	- паренхіматозна тканина, %	28,59±1,73	31,35±1,24	23,45±1,38**
	- повітряний простір РБ, АХ та мішечків – y_x , %	24,24±2,16	35,16±2,21*	42,61±4,73**
	- альвеолярне повітря – y_a , %	47,16±3,26	34,38±3,12*	34,05±5,12*
2.	Ширина входу в альвеолу – a, мкм	32,34±3,5	34,48±3,24	59,93±4,09**
3.	Глибина альвеоли – b, мкм	34,19±4,54	30,96±1,37	23,84±3,15**
4.	Діаметр РБ, АХ та мішечків – d, мкм	47,84±4,39	57,62±2,94*	85,17±6,83**
5.	Товщина міжальвеолярної перетинки, мкм	6,52±0,21	8,08±0,18*	3,72±0,09**
6.	y_a/y_x	1,96±0,28	1,05±0,1*	0,82±0,26**
7.	a/b	0,95±0,1	1,12±0,11	2,49±0,18**
8.	d/2b	0,72±0,06	0,96±0,09*	1,79±0,14**

Примітки: * – вірогідні зміни ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем;

** – вірогідні зміни ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем та I групою.

Короткочасна дія трипсину на респіраторний відділ легенів призводила до збільшення поверхнево-активних властивостей нативного сурфактанта та його ФЛ, що проявлялось зниженням $ПН_{\min}$ до $8,58 \pm 0,95$ мН/м та $8,12 \pm 1,11$ мН/м в порівнянні з контролем ($11,29 \pm 0,43$ мН/м та $16,98 \pm 0,71$ мН/м відповідно) (табл. 2). Індекс стабільності за Клементсом також достовірно збільшувався. Вміст основного компонента сурфактанта легенів – ФЛ в 1 мг тканини зростала майже вдвічі.

Серед фракцій загальних ліпідів на тлі значного збільшення вільних жирних кислот та ефірів холестерину вміст ФЛ та ди- і тригліцеридів майже не змінювався (табл. 3). Вміст ЛФХ у складі нейтральних ФЛ збільшувався майже вдвічі при суттєвому зменшенні фракції сфінгомеліну. ПФА також зростав майже в двічі.

Відомо, що система сурфактанта легенів включає в себе власне сурфактант – ліпопротеїдний комплекс, розташований на альвеолярній поверхні на межі фаз гіпофіза-повітря та механізми, що забезпечують синтез, секрецію та катаболізм основних його компонентів [8,12]. Отже, достовірно підвищення поверхнево-активних властивостей нативного сурфактанта та його ФЛ, а також значне

збільшення вмісту ФЛ в легеневій тканині свідчить про активацію механізмів синтезу та секреції сурфактанта. Водночас відзначали значну активацію і механізмів катаболізму, в основі якої лежить гідроліз ФЛ – основного компонента сурфактанта переважно фосфоліпазою A_2 до лізосполук та жирних кислот.

Отже, короткочасне введення розчину трипсину призводить до активації як механізмів синтезу та секреції сурфактанта, так і механізмів катаболізму основних його компонентів, які морфологічно супроводжувались розвитком центроадинарної емфіземи, мікроциркуляторними порушеннями аерогематичного бар'єру та інтерстиційним набряком міжальвеолярних перетинок (рис. 1a, b). Виявлені зміни в респіраторному відділі можуть відображати більшою мірою стресовий вплив чинника і бути своєрідним проявом адаптаційної реакції легеневої тканини. Водночас, високий рівень активності механізмів катаболізму сурфактанта також може бути зумовлений додатковим введенням в легені розчину трипсину, оскільки останній безпосередньо регулює активність фосфоліпази A_2 шляхом перетворення профермента в активну його форму [5].

Таблиця 2

Фізико-хімічна характеристика сурфактанту легенів при трипсин-індукованій пневмонатії (M±m)

№ п/п	Показники	Контроль n=40	I група n=20	II група n=20
1.	$ПН_{\min}$ нативного сурфактанта, мН/м	11,29±0,43	8,58±0,95*	12,98±0,71
2.	Індекс стабільності за Клементсом	1,17±0,03	1,29±0,08	1,0±0,09
3.	$ПН_{\min}$ ФЛ, мН/м	16,98±0,71	8,12±1,11*	4,83±0,84**
4.	Кількість ФЛ в тканині легенів, мг/г	5,92±0,07	10,49±1,83*	10,39±1,17*

Примітки: * – вірогідні зміни ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем;

** – вірогідні зміни ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем та I групою.

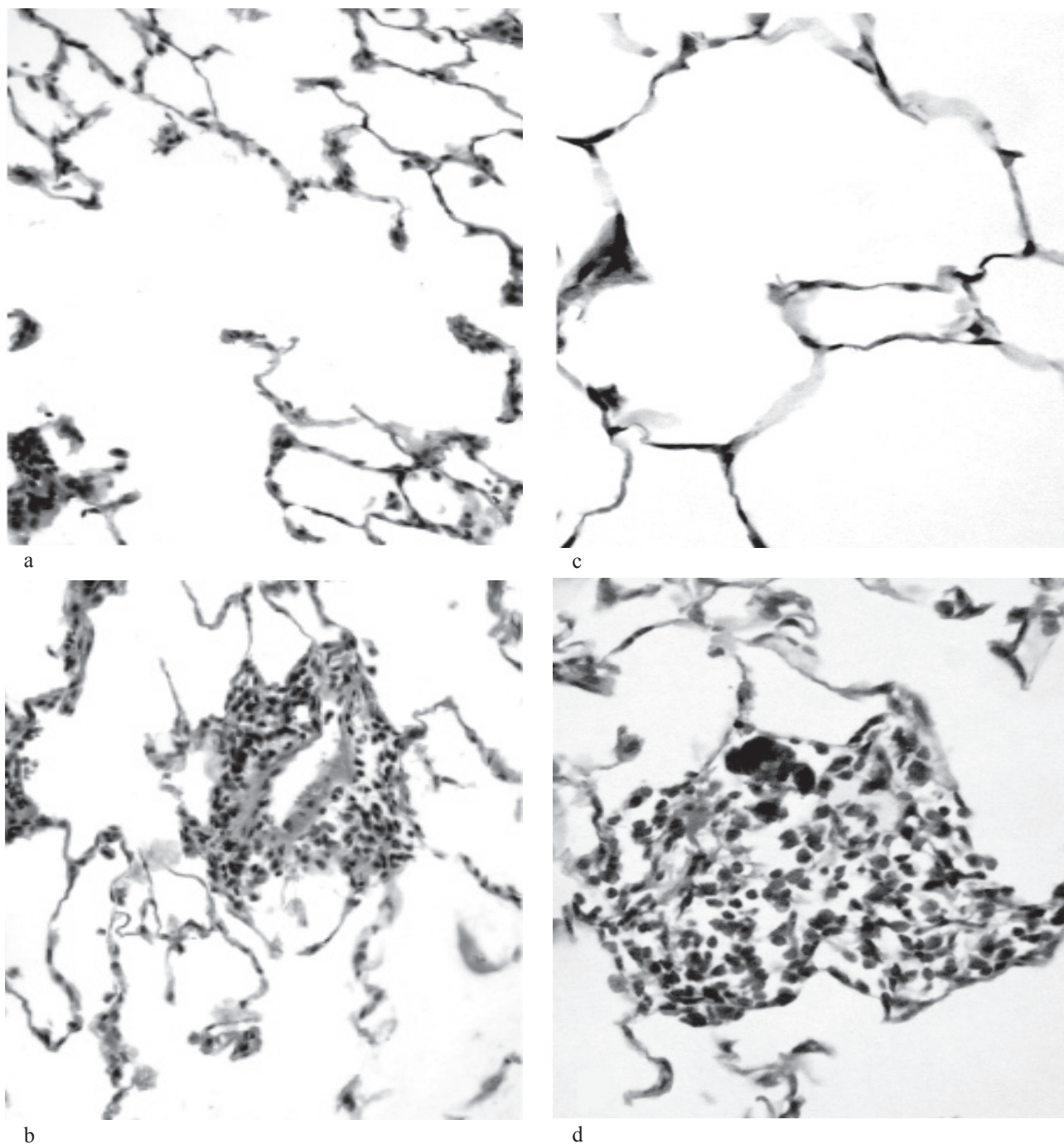


Рис. 1. Морфологічна характеристика респіраторного відділу легенів при трипсин-індукованій пневмопатії: гостра центроацинарна емфізема (а) і периваскулярна лімфоїдно-клітинна інфільтрація (б) при короточасній дії трипсину; хронічна панацінарна емфізема (с) та вогнищеві лімфоплазмноклітинні інфільтрати (д) при тривалій дії трипсину.

За умов хронічного експерименту в легенях розвивалась хронічна панацінарна емфізема (табл. 1, рис. 1с), респіраторні ходи значно розширювались, альвеоли набували П-подібної форми, міжальвеолярні перетинки потоншувались. На тлі дистрофічно-деструктивних змін аерогематичного бар'єру відмічались незначні запальні процеси, які характеризувались переважно вогнищевою лімфоїдною інфільтрацією з домішками плазматичних клітин та еозинофілів (рис. 1д). Кількість клітин альвеолярного епітелію значно зменшувалась внаслідок

мікроциркуляторних порушень та їх десквамації. В просвіті альвеол знаходились десквамований альвеолярний епітелій та макрофаги з пінистою світлою цитоплазмою. Серед емфізематозно зміненої легеневої тканини зустрічались фокуси дис- та ателектазів.

У системі сурфактанта легенів також розвивались значні зміни. Поверхнево-активні властивості нативного сурфактанта знижувались до нормальних показників, у той самий час, як поверхнево-активні властивості ФЛ продовжували зростати (табл. 2). $ПН_{min}$ нативного сур-

Біохімічна характеристика сурфактанту легенів при трипсин-індукованій пневмопатії (M±m)

№ п/п	Показник	Контроль n=40	I група n=20	II група n=20
1.	Загальні ліпіди:			
	фосфоліпіди, %	25,42±2,28	24,81±1,74	37,08±4,13**
	холестерин, %	26,87±1,19	14,64±1,78*	13,46±3,42*
	вільні жирні кислоти, %	9,31±0,62	20,04±2,13*	12,61±2,34**
	ди- і тригліцериди, %	22,87±2,14	20,16±2,11	12,68±3,15**
	ефіри холестерину, %	15,53±2,43	20,36±1,49*	24,19±2,93
2.	Нейтральні ФЛ:			
	лізофосфатиділхолін, %	1,64±0,44	3,08±0,6*	1,29±0,19
	сфінгомієлін, %	18,85±1,01	4,81±0,71*	8,79±0,78**
	фосфатиділхолін, %	45,73±1,67	49,13±1,56	48,06±1,1*
	фосфатиділетаноламін, %	38,78±1,52	41,81±2,74	41,82±1,91
3.	ПФА	3,72±0,33	6,37±0,94*	2,67±0,35

Примітки: * – вірогідні зміни ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем;

** – вірогідні зміни ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем та I групою.

фактанта та його ФЛ склали $12,98 \pm 0,71$ мН/м і $4,83 \pm 0,84$ мН/м (в контролі – $11,29 \pm 0,43$ мН/м та $16,98 \pm 0,71$ мН/м відповідно). Вміст ФЛ в тканині легенів залишався високим. Зниження поверхневої активності нативного сурфактанта можна пояснити додатковим виходом протеїнів із судинного руслу.

У спектрі загальних ліпідів значно збільшувався вміст фракції ФЛ (табл. 3). Вміст вільних жирних кислот суттєво зменшувався майже до нормальних величин. Серед нейтральних ФЛ відсоток лізофосфатиділхоліну знижувався і становив $1,29 \pm 0,19\%$ у порівнянні з контролем ($1,64 \pm 0,44\%$) та I групою ($3,08 \pm 0,6\%$). Залишався високим відсоток основної фракції нейтральних ФЛ – фосфатиділхоліну. Рівень гідролітичних процесів різко знижувався, про що свідчить зниження нижче нормальних величин ПФА.

Виявлені зміни, за умов тривалої дії тригерного чинника, свідчать про високий рівень функціональної активності системи сурфактанта легенів, у першу чергу, процесів синтезу та секреції, що призводить до накопичення на альвеолярній поверхні поверхнево-активних речовин. Надлишковий вміст поверхнево-активних речовин призводить до зниження поверхневого натягу згідно закону Юнга-Лапласа [3], зменшення ретрактильних властивостей та розвитку емфіземи легенів.

Однак, якщо при короткочасній дії відзначався високий рівень одночасно процесів синтезу, секреції та катаболізму, то при тривалій дії процеси гідролізу основних компонентів сурфактанта різко знижувались на тлі високої функціональної активності механізмів синтезу та секреції (рис. 2).

Такий характер змін може бути зумовлений кількома причинами. По-перше, тривала дія чинника призводить до дисбалансу між процесами внаслідок виснаження механізмів катаболізму сурфактанта.

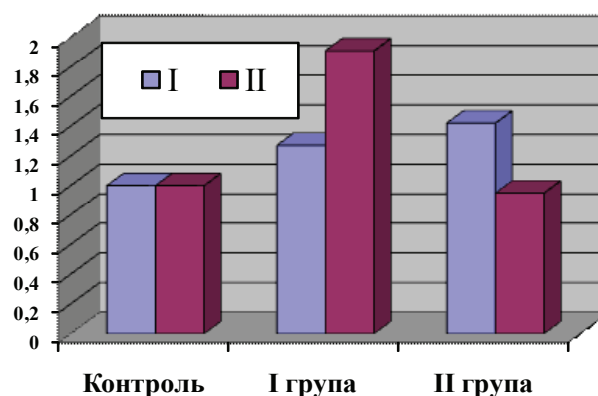


Рис. 2. Стан системи сурфактанта легенів при трипсин-індукованій пневмопатії: I – рівень механізмів синтезу та секреції сурфактанта; II – рівень механізмів катаболізму сурфактанта.

По-друге, надмірне надходження трипсину в легені може спричинювати не лише активацію фосфоліпази A_2 , а й, можливо, інактивацію ферменту, тим самим створювати умови для подальшого накопичення в легнях сурфактанта, забезпечуючи специфічний механізм впливу. І нарешті, внаслідок комбінації вищезазначених механізмів.

Отже, подразнююча дія трипсину на легені призводить до значних змін морфофункціонального стану та суттєвих порушень в системі сурфактанта як при короткочасному впливі, так і за умов тривалого експерименту і є проявом активації адаптаційних механізмів респіраторного відділу легенів. Основною морфологічною ознакою протягом усього експерименту є емфізема легенів. Високий рівень поверхнево-активних речовин на альвеолярній поверхні, який також відзначається протягом всього експерименту, призводить до послаблення ретрактильних властивостей легенів та може бути причиною розвитку

емфіземи. Пригнічення механізмів катаболізму основних компонентів сурфактанта при тривалій дії чинника призводить до подальшого накопичення поверхнево-активних речовин та розвитку незворотних процесів у респіраторному відділі.

Висновки

1. Короткочасна та тривала інгаляційна дія 0,1% розчину трипсину призводить до суттєвих морфологічних змін респіраторного відділу легенів, основними з яких є гостра та хронічна емфізема, вогнища ателектазів, мікроциркуляторні і дистрофічно-деструктивні порушення аерогематичного бар'єру та незначні запальні зміни.

2. Короткочасна дія трипсину призводить до активації адаптаційних механізмів респіраторного відділу легенів, представлених системою сурфактанта, що проявляється високим рівнем синтетичних, секреторних і катаболітичних процесів та відображає більшою мірою стресовий вплив чинника і є своєрідним проявом адаптаційної реакції легеневої тканини.

3. Тривала дія чинника супроводжується високим рівнем механізмів синтезу та секреції системи сурфактанта з накопиченням поверхнево-активних речовин на альвеолярній поверхні, які знижують внутрішньо альвеолярний тиск, призводять до зменшення ретрактивних властивостей легеневої тканини та є однією з основних причин розвитку емфіземи.

4. Зниження процесів катаболізму основних компонентів сурфактанта легенів, внаслідок тривалої інгаляційної дії трипсину, може бути зумовлене їх виснаженням, інактивацією фосфоліпази A₂ трипсином або комбі-нацією причин.

Література

1. *Антонюк С.В.* Деякі аспекти пато- та морфогенезу експериментального пневмоконіозу: роль системи сурфактанта легенів / Антонюк С.В. / Мед. перспективи. – 2005. – Т.Х, №2. – С.12-17.
2. *Антонюк С.В.* Патоморфологічні зміни легень за умов тривалої дії низьких доз опромінення / Антонюк С.В., Коцарев О.С., Лихолат О.А. // Укр. радіол. журнал. – 2002. – С.249-253.
3. *Березовский В.А.* Поверхностно-активные вещества легкого. / Березовский В.А., Горчаков В.Ю. – Киев: Наук. думка, 1982. – 168с.
4. *Кузнецова Т.Д.* Возрастные особенности дыхания детей и подростков. / Кузнецова Т.Д. – М.: Медицина, 1986. – 128с.
5. *Кучеренко Н.Е.* Липиды. / Кучеренко Н.Е., Васильев А.Н. – К.: Вища школа, 1985. – 247с.
6. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. 3-е изд. / Лакин Г.Ф. – М.: Высш. школа, 1990. – 293с.
7. *Неводник В.И.* Антисурфактантная система легких / Неводник В.И., Коцарев О.С., Беленький И.В. // Пат. физиол. и эксперим. тер. – 1985. – Вып.4. – С.86-89.
8. *Нестеров Е.Н.* Сурфактантная система легких и коррекция ее нарушений при бронхолегочных заболеваниях / Нестеров Е.Н., Паневская Г.Н. // Пульмонология, – 2000. – №3. – С.19-25.
9. *Чучалин А.Г.* Эмфизема / Чучалин А.Г. // Пульмонология. – 1998. – №1. – С.6-13.
10. Assessing the burden of respiratory disease in the UK / Chung F., Barnes N., Allen M. et al. // Respir. Med. – 2002. – Vol.96. – P.963-975.
11. *Barnes P.J.* Chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol.343. – P.269–280.
12. *Enhoring G.* Surfactant in Airway Disease. CHEST. – 2008. – Vol.133. – N 4. – P.975-980.
13. *Folch J.* A simple method for isolation and purification of total lipids from animal tissues / Folch J., Less N., Sloanstanley G. // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol.226. – P.497.
14. *Janoff A.* 1985. Elastases and **emphysema**: current assessment of protease-antiprotease hypothesis // Am. Rev. Respir. Dis. – 1985. – Vol.132. – P.417-433.
15. Lysophospholipid generation and phosphatidylglycerol depletion in phospholipase A₂-mediated surfactant dysfunction / Hite R.D., Seeds M.C., Safta A.M. et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2005. – Vol.288. – L618–L624.
16. More than a monolayer: relating lung surfactant structure and mechanics to composition / Alonso C., Alig T., Yoon J., et al. // Biophys. J. – 2004. – Vol.87. – P.4188–4202.
17. *Murray C.J.L., Lopez A.D.* Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study // Lancet. – 1997. – Vol.349. – P.1436-1442.
18. Structural and functional features of respiratory department of lungs under experimental toxicological pneumopathy / Antonyuk S.V., Kotsarev O.S., Lykholat E.A. et al. // In: Abstracts of Fifth International Symposium and Exhibition on Environmental Contamination in Central and Eastern Europe, September 12-14, 2000. – Prague, Czech Republic, 117.

Відомості про автора:

Антонюк С.В., канд.мед.наук, зав. патологоанатомічним відділенням КЗ «Міська клінічна лікарня №19, міський онкологічний центр» м. Дніпропетровськ.

Адреса для листування: Антонюк Степан Васильович, вул. Космічна, 21, м. Дніпропетровськ, Україна, 49100.

Тел. роб.: 056-377-09-72, тел. моб.: 097-439-76-16 E-mail: ant_sv01@mail.ru