

А.Ю. Горбунов¹, Е.С. Бобылева*¹, В.А. Зеленин¹, Е.В. Суворова²

¹ — ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

² — БУЗ «Городская клиническая больница № 8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР», Ижевск, Россия

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАННИХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

A.Yu. Gorbunov¹, H.S. Bobyleva*¹, V.A. Zelenin¹, H.V. Suvorova²

¹ — Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

² — The hospital № 8, Izhevsk, Russia

INFLAMMATION ROLE IN FORMATION OF EARLY DISTURBANCES OF A FUNCTIONAL CONDITION OF A LIVER AT COMMUNITY — ACQUIRED PNEUMONIA (LITERATURE REVIEW)

Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой современной медицины вследствие ее высокой распространенности, тяжести течения, возрастающей устойчивости микрофлоры к антибактериальной терапии, большого количества осложнений и высокой летальности. В настоящее время в патогенезе пневмоний ведущее значение принадлежит различным изменениям метаболизма, в том числе индукции перекисного окисления липидов и формированию окислительного стресса. Важное значение придается нарушениям функционального состояния печени при пневмониях, патогенетические механизмы повреждения которой многообразны, в том числе с участием сосудистого эндотелия. При этом в реализации терапевтических подходов, по нормализации метаболизма клеток организма, приоритетная роль отводится субстратам перекисного окисления. Показано, что сукцинатсодержащие препараты реализуют разнообразные фармакологические эффекты, обеспечивая в целом цитопротекторное действие, что позволяет рассматривать их как перспективные композиции, обладающие гепатопротективной активностью, которые необходимы в комплексной терапии внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дисфункция эндотелия, нарушения функции печени, сукцинатсодержащие препараты

Для цитирования: Горбунов А.Ю., Бобылева Е.С., Зеленин В.А., Суворова Е.В. РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАННИХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 361-365. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-361-365

Abstract

The Community-acquired Pneumonia (CAP) is an urgent problem of modern medicine due to its high incidence, morbidity, the increasing resistance of a microflora to antibacterial therapy, a large number of complications and a high lethality. Now in a pathogenesis of pneumonia the leading value belongs to various changes of metabolism, including an induction of peroxide oxidation of lipids and formation of an oxidizing stress. The importance is attached to violations of a functional condition of a liver at pneumonia which pathogenetic mechanisms of damage are diverse, including with participation of a vascular endothelium. At the same time in realization of therapeutic approaches on a normalization of metabolism of cages of an organism the priority part is assigned to oxidation substrata. It is shown that the succinatecontaining medicines realize various pharmacological effects, providing in general cytoprotective action that allows to consider them as perspective the compositions having hepatoprotective activity which are necessary in complex therapy of the community-acquired Pneumonia (CAP)

Key words: The Community-acquired Pneumonia (CAP), the endothelium dysfunction, dysfunction of a liver, succinatecontaining medicines

For citation: Gorbunov A.Yu., Bobyleva H.S., Zelenin V.A., Suvorova H.V. INFLAMMATION ROLE IN FORMATION OF EARLY DISTURBANCES OF A FUNCTIONAL CONDITION OF A LIVER AT COMMUNITY — ACQUIRED PNEUMONIA (LITERATURE REVIEW). The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 361-365. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-361-365

*Контакты/Contacts. E-mail: lena.bobyleva2017@yandex.ru

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-361-365

АТФ — аденозинтрифосфат, АФК — активные формы кислорода, ВП — внебольничная пневмония

На сегодня внебольничная пневмония (ВП) занимает четвертое место среди причин смерти после сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и злокачественных новообразований [3, 25].

Несмотря на то, что достигнут большой прогресс в понимании этиологии, патогенеза и терапии данной патологии, происходит увеличение числа больных по всему миру, а, следовательно, и летальности [4, 6]. Так, в Европе за последние годы среднегодовая заболеваемость внебольничной пневмонией среди взрослых составила 1,07 — 1,2 на 1 000 жителей в год, а в старших возрастных группах — 14 на 1 000 человеко-лет [9]. Показатели первичной заболеваемости по СНГ в целом свидетельствуют о значительном росте заболеваемости болезнями органов дыхания [8]. В РФ 2015 году первичная заболеваемость болезнями органов дыхания возросла на 1,3 %, составив 338 случаев на 1 000 человек [7]. Считается, что одной из причин увеличения смертности от ВП является недостаточная эффективность терапии на ранних этапах развития заболевания [8].

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление. Особенно активно формируются представления о роли нарушений клеточного энергообмена при самых разнообразных патологических процессах [40].

Будучи физиологической составляющей реакции организма на инфекционное воспаление, изменения метаболизма носят патологический характер, приводя к необратимым повреждениям клеточных структур и нарушению работы отдельных органов и систем. При этом биохимические маркеры воспаления нередко опережают морфологические изменения в тканях и поэтому могут рассматриваться как ранние критерии развития и разрешения патологического процесса при различных заболеваниях [2, 6]. Воспаление, которое возникает при внебольничной пневмонии, наряду с гипоксией, относится к числу самых распространенных типовых патологических процессов [14]. Нужно отметить, что защитная роль воспаления неоспорима, однако данная реакция имеет и патологический характер, так как механизмы воспаления приводят к вторичному самоповреждению тканей. Именно выраженность воспаления наряду с другими факторами определяет степень тяжести и прогноз заболевания при ВП [22]. Поэтому ВП сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, а принимающие в нем участие компоненты определяют патогенетические механизмы развития заболевания и играют важную роль в течение пневмонии [5, 23]. Так, в частности, под влиянием инфекционного агента через каскад реакций активизируется свободнорадикальное окисление липидов, что способствует формированию

окислительного стресса, сопровождающегося, в том числе, дисфункцией эндотелия с повреждением биологических макромолекул и мембранных структур клеток [1, 16].

Рядом автором отмечается, что эндотелий принимает участие не только в образовании барьера между кровью и гладкомышечными клетками сосудов, но и обеспечивает динамическое равновесие сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, регулирующих процессы гемостаза, влияющих на сосудистую проницаемость и участвующих в иммунном ответе организма [30, 33].

К настоящему времени имеются доказательства того, что эндотелий является нейроэндокринной системой, выполняющей секреторную, гемостатическую, и вазотоническую функции, а также участвует в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [23].

Следовательно, при воспалительных процессах в организме эндотелий становится прямой мишенью для повреждения, а эндотелиальная дисфункция может влиять на повреждение мембран клеток внутренних органов в условиях окислительного стресса [28]. В связи с вышеизложенным, в последние годы повышенное внимание уделяется роли сосудистого эндотелия и в патогенезе внебольничной пневмонии [4].

Показано, что у больных ВП дисфункция эндотелия выражается в нарушении равновесия противоположно действующих вазодилатирующих, вазоконстрикторных, антикоагуляторных и прокоагуляторных факторов [1, 17]. Необходимо отметить, что активацию системного воспаления и реакции системы гемостаза в легочных сосудах и тканях считают важными для поддержания активности в месте инфекционного повреждения, делая эти отношения необходимыми с точки зрения формирования патологического барьера между здоровой и поврежденной тканью [27].

При этом хроническое воспаление приводит к структурным изменениям эндотелия сосудов, а именно обогащению базальной мембраны сульфатизированными глюкозаминогликанами, что делает их схожими с эндотелием венул лимфоузлов, которые способствуют более быстрому выходу лимфоцитов, а в дальнейшем и развитию ангиогенеза [30]. При этом увеличение воспалительного инфильтрата в легочной ткани усиливает механическую компрессию на артериолы, что в итоге повышает давление в легочной артерии.

Таким образом, при ВП возникает порочный круг, в основе которого лежит дисфункция эндотелия, конечным итогом которого является окислительный стресс, что приводит в дальнейшем к развитию дыхательной недостаточности, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, усугублению гипоксии и утяжелению течения заболевания [20].

Печень занимает особое место в развитии воспалительной реакции, так как является органом, поддерживающим гомеостаз всего организма, влияя при этом на развитие того или иного заболевания [30]. Печень принимает непосредственное участие в обеспечении процессов детоксикации и элиминации продуктов жизнедеятельности инфекционных агентов, занимает центральное место в регуляции острофазовой воспалительной реакции, метаболизме биологически активных и антибактериальных веществ [7, 35].

В основе повреждения ткани печени лежит как тканевая гипоксия, возникающая вследствие нарушения утилизации кислорода в гепатоцитах и действия токсических веществ (лекарственных препаратов), так и циркуляторная, возникающая при локальных или центральных нарушениях гемодинамики (шоке, травматических повреждениях, циррозе печени) [15]. Подобный сценарий развития патологического процесса с разным инициирующим агентом формирует заболевания печени, которые в той или иной степени могут возникнуть при острой воспалительной реакции [7].

Кроме этого, печень участвует в синтезе факторов иммунитета, которые принимают непосредственное участие в инактивации чужеродных клеток и антигенов [4]. Так, клетки Купфера вместе с гепатоцитами вырабатывают простагландины группы E и белки острой фазы (нейтрализующие протеазы), которые усиленно вырабатываются при воспалении. Взаимодействуя сложным каскадом реакций через секрецию кортикотропин — рилизинг-факторы, происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и тем самым еще более активируется воспалительная реакция [29].

Важное значение в патогенезе поражения печени при воспалительных процессах в легких имеет и нарушение внутрипеченочной гемодинамики на фоне ремоделирования сосудистой системы, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки печеночных синусоидов и ранним развитием эндотелиальной дисфункции [32].

По данным целого ряда авторов, в развитии дисфункции печени определенную роль играет взаимодействие компонентов иммунной системы, с белковым и липидным метаболизмом в печени [7, 23, 29, 31]. Так, при избыточном образовании как цитокинов, так и белков острой фазы, происходит повреждение самих гепатоцитов, что ведет в конечном итоге к изменениям, схожим с разными формами гепатитов [20]. Патогенетические механизмы повреждения печени при ВП (особенно хламидийной, легионеллезной и вирусной этиологии) многообразны, для них характерно наличие гепатомегалии с развитием цитолиза и воспалительной реакции, с последующим прогрессированием фиброза [19].

Поражение печени как органная дисфункция при синдроме системной воспалительной реакции наблюдается в 21 %, а частота ее развития в общей популяции больных ВП составляет 2,7% [4].

Как было отмечено выше, в патогенезе повреждения гепатоцитов значительную роль играет также тканевая гипоксия, приводящая к нарушению функций митохондрий, истощению запасов аденозинтрифосфата (АТФ) с активацией свободнорадикальных процессов [15]. При этом среди метаболитов клеток, обладающих окислительными свойствами, главное место принадлежит активным формам кислорода (АФК). Следует подчеркнуть, что АФК при физиологических условиях выполняют важнейшие регуляторные и метаболические функции в организме [25]. Однако неконтролируемая генерация АФК при несостоятельности защитной антиоксидантной системы вызывает окислительную модификацию белков, нуклеиновых кислот, инициирует свободнорадикальное окисление липидов в мембранах, что приводит к мембранодеструктивным процессам [4, 12].

Ткань как легких, так и печени обладает высокой метаболической активностью и, соответственно, значительными энергетическими потребностями, что определяет ее высокую чувствительность к гипоксии [20, 35].

При этом необходимость коррекции возникающих нарушений ее функционального состояния очевидна и требует разработки новых патогенетических подходов в комплексной терапии ВП. В реализации терапевтических подходов по нормализации метаболизма клеток организма приоритетная роль на сегодня отводится субстратам окисления, использование которых при целом ряде заболеваний и положило начало так называемой «метаболической коррекции» [27].

Это обстоятельство определяет актуальность поиска новых путей оптимизации патогенетической терапии, направленной, в том числе, на обеспечение не только адекватной тканевой перфузии и оксигенации, но и клеточного метаболизма [13]. Так, для коррекции гипоксии и нормализации метаболических процессов в клетках и тканях при критических состояниях возможно применение препаратов, имеющих в своем составе сукцинатсодержащие соединения [9]. При этом наиболее быстрым путем коррекции гипоксии тканей является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается путем повышения активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки.

Представленные препараты обладают способностью усиливать терапевтический эффект некоторых лекарственных средств (в том числе антибиотиков), оказывают антиагрегантное действие, обусловленное мембраностабилизирующим эффектом на клетки крови, в том числе на тромбоциты, улучшают реологические свойства крови и гемодинамику, ослабляют воздействие осмотического шока на клетку, что связано с образованием стабильных комплексов с альбуминами крови и мембранными белками за счет сильных водородных связей [18, 24].

На экспериментальных моделях поражения печени показано, что сукцинатсодержащие препараты реализуют антиоксидантный, мембраностабилизирующий, антигипоксикантный и детоксицирующий фар-

макологические эффекты, обеспечивая в целом цитопротекторное действие, что позволяет рассматривать их как перспективные композиции, обладающие гепатопротективной активностью, которые, очевидно, необходимы в комплексной терапии ВП [9].

Таким образом, на сегодняшний день важным, но малоизученным направлением в патогенезе ВП являются ранние нарушения функционального состояния печени, а также возникающая эндотелиальная дисфункция. В обзоре нам хотелось отметить, что подобные изменения могут оказывать существенное влияние на течение ВП. Также мы попытались обобщить актуальность новых подходов к коррекции возникающих системных нарушений при ВП.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Акзамов А.А., Уразметов М.Д., Мадаминов А.А. Иммунный статус лабораторных крыс с экспериментальной печеночной недостаточностью. *Иммунология*. 2005; 1: 34–39.
Akzamov A.A., Urazmetov M.D., Madaminov A.A. The immune status of laboratory rats with an experimental liver failure. *Immunology*. 2005; 1: 34–39 [In Russian].
- Белков С.А., Новожинов В.Г., Гордеев М.Н. Пневмонии у больных хроническим алкоголизмом. М.: Изд-во Института Психотерапии. 2001: 64 с.
Belkov S.A., Novozhenov V.G., Gordeev M.N. Pneumonia at patients with chronic alcoholism. М.: Publishing house of Institute of Psychotherapy. 2001: 64 p. [in Russian].
- Березняков И.Г. Внебольничные пневмонии. Болезни и антибиотики. 2009; 2: 38–42.
Bereznyakov I.G. Community-acquired pneumonia. Diseases and antibiotics. 2009; 2: 38–42 [in Russian].
- Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРПТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2011; 3(4): 294–304.
Rudnov V.A., Belsky D.V., Dekhnic A.V. Infections in ORIT of Russia: results of a national multicenter research. *Clinical microbiology and antimicrobial therapy*. 2011; 3(4): 294–304 [in Russian].
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.Н. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука. 1972; 252 с.
Vladimirov Yu.A., Archakov A.N. Peroxide oxidation of lipids in biological membranes. М.: Science. 1972; 252 p. [in Russian].
- Гельцер Б.И., Корявченкова И.В., Костюшко А.В. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях. Цитокины и воспаление. 2005; 1: 265–267.
Geltser B.I., Koryavchenkov I.V., Kosciusko A.V. A condition of system of cytokine at nozokomialny pneumonia. *Cytokines and inflammation*. 2005; 1: 265–267 [in Russian].
- Гордеев М.Н. Особенности течения пневмоний у больных хроническим алкоголизмом. *Клиническая медицина*. 2002; 2: 17–19.
Gordeev M.N. Features of a course of pneumonia at patients with chronic alcoholism. *Clinical medicine*. 2002; 2: 17–19 [in Russian].
- Горещая М.В., Шейбах В.М., Дорошенко Е.М. Спектр свободных протеиногенных аминокислот в лимфоцитах. *Журнал Городнского государственного университета*. 2008; 3(23): 89–90.
Goretzkaya M.V., Sheybakh V.M., Doroshenko E.M. A range of free proteinogeny amino acids in Lymphocytes. *Journal of the Gorodninsky state university*. 2008; 3(23): 89–90 [in Russian].
- Дворецкий Л.И. Сложности и ошибки в терапии внебольничной пневмонии. *Вестник практического врача*. 2015; Спецвыпуск 1: 29–33.
Dvoretzky L.I. Complication and mistakes in therapy of Community-acquired pneumonia. *The Messenger of the practical doctor*. 2015; Special issue 1: 29–33 [in Russian].
- Кочегарова Е.Ю., Колосов В.П. Значение прокальцитонина и цитокинов в прогнозировании осложненного течения внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011; 40: 48–49.
Kochegarova E.Yu., Kolosov V.P. Value of pro-calcitonin and cytokine in forecasting of the complicated course of community-acquired pneumonia. *Bulletin of physiology and pathology of breath*. 2011; 40: 48–49 [in Russian].
- Лазарев В.В., Хелимская И.А., Клебанов Г.И. Влияние раствора «Реамберин 1,5% для инфузии» на антиоксидантную активность плазмы крови в постнаркотическом периоде у детей. *Вестник интенсивной терапии*. 2004; 4: 28–31.
Lazarev V.V., Helimskaya I.A., Klebanov G.I. Influence of Reamberin of 1,5% for Infusion solution on antioxidant activity of plasma of blood in the post-narcotic period at Children. *Bulletin of intensive therapy*. 2004; 4: 28–31 [in Russian].
- Ли Л.А. Применение метаболической энерготропной терапии для коррекции дефицита энергообеспечения иммунокомпетентных клеток у детей с внебольничной пневмонией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015; 57: 35–39.
Li L.A. Application of metabolic energotropy therapy for correction of deficiency of power supply of immunocompetent cages at children with community-acquired pneumonia. *The bulletin of physiology and pathology of breath*. 2015; 57: 35–39 [in Russian].
- Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3: 48–53.
Lysikova M., Wald M., Masinovski Z. Mechanisms of inflammatory reaction and impact on them by means of proteolytic enzymes. *Tsitokina and inflammation*. 2004; 3: 48–53 [in Russian].
- Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Иммунный статус больных внебольничной пневмонией и эффективность иммуновенина в комплексной терапии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016; 11: 12–15.
Mirkhaydarov A.M., Farkhutdinov U.R., Farkhutdinov R.R. The immune status of patients with community-acquired pneumonia and efficiency of an immunovenin in complex therapy. *The Medical bulletin of Bashkortostan*. 2016; 11: 12–15 [in Russian].
- Ноников В.Е. Некоторые аспекты антибиотикотерапии бронхолегочных инфекций. *РМЖ*. 2013; 7: 416–418.
Nonikov V.E. Some aspects of antibiotic treatment of bronchopulmonary infections. *RMZh*. 2013; 7: 416–418 [in Russian].
- Оболенский С.В. Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: метод. Рекомендации. СПб. 2002; 23 с.
Obolensky S.V. Reamberin — new means for infusional therapy in practice of medicine of critical conditions: method. Recommendation. SPb. 2002; 23 p. [in Russian].
- Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., и др. Структурно-функциональные изменения печени при хронических гепатитах и циррозе. *Гепатопротекторы*. М. 2010: 17–22.
Okovity S.V., Bezborodkina N.N., Uleychik S.G. et al. Structurally functional changes of a liver at chronic hepatitises and Cirrhosis. *Gepatoprotectors*. М. 2010: 17–22 [in Russian].

18. Охрименко С.М., Гурьева Н.Ю., Калиман П.А. Адаптация ферментов липидного и азотистого обмена у крыс при оксидативном стрессе, вызванном солями кобальта и ртути. Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия: биология. 2005; 1-2: 56-60.
Okhrimenko S.M., Guryev N.Yu., Kalimang P.A. Adaptation of enzymes of lipidic and nitrogenous exchange at rats at the oxidative stress caused by salts of cobalt and Mercury. Bulletin of Karazin Kharkiv National University. Series: biology. 2005; 1-2: 56-60 [in Russian].
19. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочканов В.И. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008; 71(2): 29-31.
Pokrovsky M.V., Pokrovsky T.G., Kochkanov V.I. Endotelioprotektivnyye effects of L-arginina at experimental modeling of deficiency Nitrogen oxide. Experimental and clinical pharmacology. 2008; 71(2): 29-31 [in Russian].
20. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. Забайкальский медицинский вестник. 2017; 1: 107-116.
Romanova E.N., Serebryakova O.M., Govorin A.V., Filev A.P. Polyorgan dysfunction at patients with the flu H1N1/09 complicated Pneumonia. The Transbaikal medical bulletin. 2017; 1: 107-116 [in Russian].
21. Рязанова Н.В., Жукова О.Б. Молекулярные основы дизрегуляции запрограммированной гибели лимфоцитов при хронической вирусной инфекции. Бюллетень сибирской медицины. 2006; 2: 23-27.
Ryazanov N.V., Zhukova O.B. Molecular bases of a dizregulation of the programmed death of lymphocytes at a chronic viral infection. The Bulletin of the Siberian medicine. 2006; 2: 23-27 [in Russian].
22. Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю., Сухоруко В.С. Энергодефицитные состояния как фактор риска осложненного течения пневмоний у детей первого года жизни. Здоровье ребенка. 2009; 5(20): 123.
Senatorov A.S., Kondratova I.Yu., Sukhoruko V.S. Power scarce states as risk factor of the complicated course of pneumonia at children of the first year of Life. Health of the child. 2009; 5(20): 123 [in Russian].
23. Стельмах В.В., Козлов В.К., Иванова В.Ф., Самусенко И.А. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. Тер. Архив. 2015; 8: 67-72.
Stelmakh V.V., Kozlov V.K., Ivanova V.F., Samusenko I.A. Efficacy of the infusion hepatotropic drug remaxol in the pathogenetic therapy of chronic viral hepatitis at the cirrhotic stage. Terr. Archive. 2015; 8: 67-72 [in Russian].
24. Сидоренко С.В. Современные проблемы анитибиотикорезистентности возбудителей внебольничных респираторных и мочевых инфекций. Вестник практического врача. 2015; Спец-выпуск 1: 8-11.
Sidorenko S.V. Modern problems of anitibiotikorezistentnost of causative agents of extra hospital respiratory and uric infections. Messenger of the practical doctor. 2015; Special issue 1: 8-11 [in Russian].
25. Сильвестров В.П., Чучалин А.Г. Затяжные пневмонии. Пульмонология. 2009; 3: 5-6.
Silvestrov V.P., Chuchalin A.G. Long pneumonia. Pulmonology. 2009; 3: 5-6 [in Russian].
26. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. СПб. 2007; 352 с.
Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. Extra hospital infections of airways: the management for Doctors. Spb. 2007; 352 p. [in Russian].
27. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. Соросовский образовательный журнал. 2001; 7(6): 4-10.
Skulachev V.P. The phenomena programmed Death. Mitochondrions, cages and bodies: role of active forms of oxygen. Sorosovskiy educational journal. 2001; 7(6): 4-10 [in Russian].
28. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клиническая микробиология, анти-микробная терапия, химиотерапия. 2010; 3: 12-15.
Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I. Extra hospital pneumonia at adults: practical recommendations about diagnostics, treatment and Prevention. Clinical microbiology, antimicrobial therapy, chemotherapy. 2010; 3: 12-15 [in Russian].
29. Шойхет Я.Н., Момот А.П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей. Проблемы клинической медицины. 2008; 4(16): 102-117.
Shoykhet Ya.N., Momot A.P. About a role and interrelation of haemostatic and inflammatory reactions in formation of the centers of purulent destruction of bodies and Fabrics. Problems of clinical medicine. 2008; 4 (16): 102-117 [in Russian].
30. Щекотова А.П., Булатова И.А., Кривцов А.В. Взаимосвязь тяжести поражения печени с полиморфизмом гена ИЛ 28В у больных с хроническим гепатитом С. Фундаментальные исследования. 2013; 12: 186-190.
Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Krivtsov A.V. Interrelation of weight of damage of a liver with polymorphism of a gene IL 28B at patients with chronic hepatitis C. Basic researches. 2013; 12: 186-190 [in Russian].
31. Ярилин, А.А. Цитокины в тимусе. Цитокины и воспаление. 2003; 2: 3-11.
Yarilin, A.A. Tsitokina in a timus. Tsitokina and inflammation. 2003; 2: 3-11 [in Russian].
32. Bakhshadeh S. et al. Technological innovation for collective awareness system. Technological innovation for collective awareness system. 2007; 62: 456-479.
33. Carmeliet P., Jain R.P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature. 2000; 19: 298-301.
34. Chetta A., Zanini A., Olivieri D. Therapeutic approach to vascular remodeling in asthma. Pulm. Pharmacol. Ther. 2007; 20: 1-8.
35. Gibson F.S., Hayashi C., Gudino C.V. Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathway. Mol. Oral Microbiology. 2004; 25(5): 305-316.
36. Liu F., Helmy A. Endothelin ETA receptor/lipid peroxides / COX-2/ TGF- β 1 signalling underlies aggravated nephrotoxicity caused by cyclosporine plus indomethacin in rats. British Journal of Pharmacology. 2003; 172: 426-429.
37. Zanini A., Chetta A., Imperatori A.S. The role of the bronchial microvasculature in airway remodeling in asthma and COPD. Respir. Res. 2010; 11: 132.
38. Schumacker P.T. et al. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse. Am. J Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2014; 11: 962-974.
39. Smith M.K., Mooney D.J. Hypoxia leads to necrotic hepatocyte death. Biomed. Mater Res. 2007; 80(3): 520-529.
40. Sun J., Yuan Y., Qin H. Serum from hepatectomized rats induces the differentiation of adipose tissue mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells and upregulates the expression of hepatocyte growth factor and interleukin-6 in vitro. Int. J. Mol. Med. 2013; 31(3): 667-75.

A

Статья получена/Article received 06.02.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
24.09.2018 г.