

заболевания, и это нельзя объяснить его стимулирующим влиянием на Th2-лимфоциты. По-видимому, в исследованном нами случае на первый план выходит цитотоксическое действие 5-AZA по отношению к лимфоидным клеткам, которое было давно описано [5, 9] и которое приводит в использованной нами модели к подавлению как Th1-зависимых, так и Th2-зависимых иммунных реакций.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов свидетельствуют в пользу важной роли Th1/Th2-баланса в развитии ОРТПХ и в регуляции степени ее интенсивности, но выяснение возможности регуляции этих процессов с помощью воздействий, сдвигающих соотношение хелперов в сторону Th2 (в том числе и ингибиторов метилирования ДНК, таких как 5-AZA), требует дальнейших исследований.

Литература

1. Перминова О.М., Вольский Н.Н., Кудяева О.Т. и др. Дислипидемия и Th1/Th2-соотношение на разных этапах развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» // Иммунология. – 2009. - № 6. – С. 341-345.
2. Allen R.D., Staley T.A., Sidman C.L. Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft-versus-host-disease // Eur. J. Immunol. – 1993. Vol. 23, N 2. – P. 333-337.
3. Krenger W., Rossi S., Hollander G.A. Apoptosis of thymocytes during acute graft-versus-host disease is independent of glucocorticoids // Transplantation. – 2000. Vol. 69, N 10. – P. 2190-2193.
4. Kudaeva O.T., Kolesnikova O.P., Goiman E.V. et al. The experimental model of the autoimmune glomerulonephritis induced by the chronic graft versus host reaction // An update on glomerulopathies - Etiology and pathogenesis. Ed. by S.S.Prabhakar. Rijeka: In Tech, 2011. - P. 49-86.
5. Presant C.A., Vietti T., Valeriotte F. Kinetics of both leukemic and normal cell population reduction following 5-azacytidine // Cancer Res. – 1975. Vol. 35, N 8. – P. 1926-1930.
6. Qudus J., Johnson K.J., Gavalchin J. et al. Treating activated CD4+ T cells with either of two distinct DNA methyltransferase inhibitors, 5-azacytidine or procainamide, is sufficient to cause a lupus-like disease in syngeneic mice // J. Clin. Invest. – 1993. Vol. 92, N 1. – P. 38-53.
7. Rus V., Svetic A., Nguyen P. et al. Kinetics of Th1 and Th2 cytokine production during the early course of acute and chronic murine GvHD // J. Immunol. – 1995. Vol. 155, N 5. – P. 2396-2406.
8. Schroeder M.A., DiPersio J.F. Mouse models of graft-versus-host disease: advances and limitations // Dis. Model. Mech. – 2011. Vol. 4, N 3. – P. 318-333.
9. Vadlamudi S., Choudry J.N., Warawdekar V.S. et al. Effect of combination treatment with 5-azacytidine and cytidine on the life-span and spleen and bone marrow cells of leukemic (L1210) and nonleukemic mice // Cancer Res. – 1970. Vol. 30, N 2. – P. 362-369.
10. Williamson E., Garside P., Bradley J.A. et al. Neutralizing IL-12 during induction of murine acute graft-versus-host disease polarizes the cytokine profile toward a Th2-type alloimmune response and confers long term protection from disease // J. Immunol. – 1997. Vol. 159, N 3. P. 1208-1215.

Розова Е.В.

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины
ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ФОСФОЛИПИДОВ В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ НА ФУНКЦИЮ ДЫХАНИЯ И КРОВООБРАЩЕНИЯ ЧЕРЕЗ НОРМАЛИЗАЦИЮ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ В ТКАНЯХ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА

Аннотация

При остром гипоксическом гипоксии, кровопотере и иммобилизационном стрессе с одинаковым соотношением доставки O₂ к его потреблению наблюдаются выраженные изменения параметров, характеризующих функцию внешнего дыхания и кровообращения. При всех используемых воздействиях имеет место возрастание средних арифметической и гармонической толщин аэрогематического барьера легких и гематопаренхиматозного барьера миокарда, обусловленное их гипергидратацией. Применение фосфолипидов в липосомальной форме при всех моделируемых воздействиях сопровождалось значительным снижением гидратации биологических барьеров, оптимизацией функционирования систем дыхания и кровообращения.

Ключевые слова: гипоксическая гипоксия, кровопотеря, иммобилизационный стресс, аэрогематический барьер легких, гематопаренхиматозный барьер миокарда, липосомы.

Rozova E.V.

Doctor of Biological Sciences, Principal Researcher, Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine
POSITIVE EFFECTS OF PHOSPHOLIPIDS IN LIPOSOMAL FORM ON THE FUNCTIONS OF RESPIRATION AND CIRCULATION THROUGH THE NORMALIZATION OF BIOLOGICAL BARRIERS ULTRASTRUCTURE AT THE LUNG AND HEART TISSUES

Abstract

Under acute hypoxic hypoxia, blood loss and immobilization stress with the same ratio of O₂ delivery to its consumption, there are marked changes in the parameters that characterize the function of respiration and blood circulation. At all effects there is an increase of mean arithmetic and harmonic thickness of the lung air-blood barrier and myocardium blood-tissue barrier due to their hyperhydration. The use of phospholipids in liposomal form in all simulated influences accompanied by significant decrease in the hydration of biological barriers, optimization of the functioning in the circulatory and respiratory systems.

Keywords: hypoxic hypoxia, blood loss, immobilization stress, air-blood barrier of the lung, myocardium blood-tissue barrier, liposomes.

При остром воздействии любой природы, сопровождающимся развитием гипоксического состояния организма, наблюдаются существенные изменения, как морфологической структуры, так и функционального состояния тканей сердца и легких, биологических барьеров, входящих в их состав. Причем на основании накопленного к настоящему времени экспериментального и клинического материала, полученного нами и другими исследователями, принято считать, что реакция на указанные воздействия, захватывающая ткань легких и миокард, реализуется в стереотипном ответе клеток, входящих в их состав [4,8,14,25]. В основе этой реакции лежит нарушение (повышение) проницаемости цитоплазматических мембран, что в итоге приводит к увеличению гидратации тканей и развитию проявлений отека.

В ряду причин, способных приводить к нарушению функциональной целостности клеточных мембран, одной из ведущих следует считать усиление под влиянием неблагоприятного воздействия на организм ПОЛ с образованием продуктов, модифицирующих проницаемость мембран [14,17,18,27].

При интенсификации процессов ПОЛ происходит изменение физико-химических характеристик цитоплазматических мембран, что изменяет их проницаемость, способствуя усилению гипергидратации тканей, а также часто приводит к деструкции мембран [28]. Т.е., для того чтобы разорвать данный порочный круг необходимо нормализовать физико-химическое состояние мембранных структур и восстановить их целостность. Достаточно широкий спектр происходящих при развитии гипоксических состояний повреждений, как указывалось ранее, существенно зависит от течения процессов ПОЛ, что указывает на

необходимость поиска эффективных методов уменьшения их влияния на выявленные звенья гипоксического повреждения тканей, в частности легких и сердца, биологических барьеров, а, следовательно, и функций кислородтранспортных систем.

Одним из возможных путей коррекции повреждений, возникающих при гипоксических состояниях различного генеза, является использование веществ, способных оказывать антигипоксический эффект, в частности, благодаря воздействию на процессы ПОЛ, а, следовательно, на биологические мембраны.

Поскольку основными компонентами мембран являются фосфолипиды, то коррекция повреждений может осуществляться с помощью так называемой «шторки» мембран с помощью фосфолипидов, вводимых в организм экзогенно.

Подобный подход к коррекции гипоксических нарушений является актуальным еще и благодаря сформированному на данный момент среди ученых-теоретиков и клиницистов мнению о том, что несмотря на наличие в организме регуляторных систем различного уровня, оптимальное выполнение любой физиологической функции обеспечивается деятельностью ключевых органов и тканей, входящих в их состав, осуществление которой возможно лишь при их структурной сохранности [3,6,26,30].

Исходя из этого, целью настоящего исследования являлось экспериментальное доказательство возможности коррекции гипоксических нарушений ультраструктуры тканей легких и сердца, а, следовательно, функции внешнего дыхания и кровообращения, с помощью использования экзогенно введенных фосфолипидов в липосомальной форме.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 414 половозрелых белых лабораторных крысах-самцах массой 220-300 г. в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и с принципами Хельсинской Декларации (2000).

1. Осуществлялись 3 типа воздействия на организм животных, которые приводили к развитию вторичной тканевой гипоксии сопоставимой степени (о чем судили по соотношению доставки O_2 к его потреблению [14]). Гипоксическая гипоксия (Г) создавалась с помощью газовой смеси, содержащей 7% кислорода в азоте при поглощении CO_2 с помощью поглотителя; экспозиция гипоксической смеси составляла 30 мин [12]. Циркуляторно-гемическую гипоксию моделировали при острой кровопотере (Кр), составлявшей 25-30% от объема циркулирующей крови без возмещения объема отобранной крови. Забор крови осуществляли из устья полых вен в течение 3-4 мин (антикоагулянт: гепарин 10 ЕД на 100 г массы тела животного). Период от окончания забора крови до начала обследования крысы либо до декапитации животного составлял 30 мин [6,11]. Острый 6-и часовой иммобилизационный стресс (С), при котором в развитии гипоксического состояния принимает участие целый набор факторов (респираторные и циркуляторные нарушения, регионарная ишемия, катехоламинзависимые процессы и т.п.), создавали путем фиксации животных в положении на спине [13]. Контрольная группа интактных животных составляла 25 особей.

Функцию внешнего дыхания и газообмен организма изучали при помощи крыльчато-тахометрического расходомера с фотодиодным регистратором [16]; функцию кровообращения – реографическим методом с использованием реографа типа 4РГ-1А (Россия) в соответствии с модифицированным методом Кубичека [7].

Газовый анализ выдыхаемого и альвеолярного газов осуществляли при помощи масс-спектрометра МХ-6202 (Украина), артериальной и смешанной венозной крови – с помощью газоанализатора ОР-15 (Венгрия).

Скорость потребления O_2 определяли общепринятым способом [14] с поправкой на концентрацию сопутствующего недыхательного газа по формуле, имеющей конечный вид:

$$V'_{O_2} = \{[(100 - F_{E O_2} - F_{E CO_2}) \times F_{I O_2} / 100 - F_{I O_2}] - F_{E O_2}\} / V'_E$$

Оценку диффузионной способности легких для кислорода, которая, как известно, определяется количеством кислорода, проникающим из воздуха альвеол в кровь легочных капилляров на 1 мин (V'_{O_2}) при альвеолокапиллярном перепаде давления кислорода $(P_A - P_c)_{O_2}$ в 1 мм рт.ст. [1], осуществляли в соответствии с уравнением:

$$DL_{O_2} = V'_{O_2} / (P_A - P_c)_{O_2}$$

С учетом приведенной оценки $P_c O_2$, данная формула приобретает вид:

$$DL_{O_2} = V'_{O_2} / P_A O_2 - (2 P_a O_2 + P_v O_2) / 3$$

Оценку площади поверхности газообмена осуществляли, в соответствии с подходами Вейбеля, на основании положения о том, что для объема любой геометрической формы площадь поверхности пропорциональна объему в степени 2/3 [2]. Следовательно, поверхность, соответствующая альвеолярному дыхательному объему, т.е. объему, в котором осуществляется изменение концентрации респираторных газов за счет одного дыхательного движения, составляет:

$$Sg = V_A^{2/3}$$

Определение величин минутного объема кровообращения (в рамках исследований на указанной установке для мелких лабораторных животных с использованием игольчатых электродов) производилось реографически и вычислялось по формуле:

$$Q' = [(\Delta R \times P) / R] \times n,$$

где ΔR – изменение импеданса во время систолы, P – сопротивление участка тела между электродами (базисный импеданс), R – масса тела в г, n – частота сердечных сокращений.

Для проведения электронномикроскопических исследований у животных брали кусочки ткани из идентичных участков нижних долей обоих легких и из верхушки сердца. Фиксацию материала производили немедленно, внося образцы ткани в забуференный 2,5% раствор глутарового альдегида. Дофиксация материала осуществлялась с помощью реактива Колфида (на основе 2% раствора четырехоксида осмия, рН - 7,3) (все используемые реактивы фирмы Sigma, США); обезвоживание материала производили в спиртах возрастающей концентрации, абсолютных спирте и ацетоне; последующая заливка в эпон-аралдит (фирмы Fluka, Швейцария) проводилась по общепринятой методике [10].

Ультратонкие срезы толщиной 40-60 нм для просмотра в электронном микроскопе контрастировали 1% раствором уранилацетата и раствором цитрата свинца (все используемые реактивы фирмы Sigma, США) по методике Рейнольдса [23]. Просмотр препаратов осуществляли с помощью электронных микроскопов JEM-7A (Япония), JEM 100CX (Япония) и ПЕМ-125К (Украина).

Морфометрические и стереометрические исследования проводили, базируясь на подходах Вейбеля [2,22,31] с помощью компьютерной программы для морфометрических подсчетов Image Tool Version 3 (США) на 130-150 полях для каждого воздействия. На электронных микрофотографиях производили морфометрическую оценку средней арифметической (τ) и средней гармонической (τ_h) толщин аэрогематического барьера легких (АГБ) и гематопаренхиматозного барьера в миокарде (ГПБ) и отдельных их слоев по принципу случайного отбора образцов.

Влияние экзогенно введенных фосфолипидов в липосомальной форме осуществляли при помощи внутривенного введения фосфатидилхолина в виде липосом в дозе 0,23 мг фосфолипида/100 г массы тела. Липосомы (Л) получали из яичного лецитина по предложенному нами методу [9,24].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel 2003» с использованием критерия ф Фишера и критерия t Стьюдента. При этом определяли: средние арифметические величины (M), стандартную ошибку средней величины (m), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Оценивали силу связи между показателями, считая значения коэффициентов равные 0,3 и менее, показателями слабой связи;

значения более 0,4, но менее 0,7 - показателями умеренной связи, а значения 0,7 и более - показателями высокой степени связи [15]. Различия между средними величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Вопрос о связи между структурой и функцией является чрезвычайно актуальным и касается как живой, так и неживой природы, поскольку зачастую именно структурная организация изучаемого объекта определяет его физико-химические свойства, существование и функционирование в конкретных условиях [3,6,26]. Но если в случае неживой природы проследить такую взаимосвязь достаточно просто, то для объектов живой природы этот аспект сложен, неоднозначен и мало изучен. Достаточно вспомнить известную теорию Ф.З.Меерсона о наличии в органах и тканях живых организмах структурно-функционального следа [13].

Системный структурный «след» образуется при приспособлении к самым различным факторам окружающей среды, и вместе с тем конкретная архитектура этого «следа» различна для каждого из этих факторов; адекватная внешним условиям структурно-функциональная перестройка способствует, с одной стороны, самосохранению организма, с другой - оптимальному уровню его функционирования.

Из сказанного выше следует, что структурные перестройки в биологических тканях организма способны оказывать непосредственное влияние на функцию органов и систем в различных условиях жизнедеятельности.

При всех используемых воздействиях имеет место возрастание средних арифметической и гармонической толщин АГБ, обусловленных гипергидратацией последнего, наиболее выраженное при иммобилизационном стрессе (в 3,0 и 2,8 раза соответственно), а наименее – при кровопотере (на 30,7 и 22,6% соответственно). Наибольшая гипергидратация имеет место в эндотелиальном слое барьера; в этом же слое в первую очередь наблюдаются и изменения ультраструктуры. Лишь в тех участках, где нарушения ультраструктуры и значительное утолщение выявляются в эпителиальной выстилке альвеол, происходит развитие внутриальвеолярного отека легких. Направленность изменений – возрастание средних арифметической и гармонической толщин ГПБ аналогична выявленной в АГБ. При этом морфофункциональные нарушения начинаются с краевого отека кардиомиоцитов, затем добавляется возрастание гидратации перикапиллярных пространств, и только после этого существенная тотальная гипергидратация и/или ультраструктурные нарушения появляются в эндотелии капилляров миокарда.

С целью выявления наличия (либо отсутствия) взаимосвязи морфофункционального состояния аэрогематического барьера в легких и гематопаренхиматозного барьера в миокарде и основных параметров, характеризующих функцию внешнего дыхания, кровообращения и газообмен, были определены корреляционные зависимости между гипергидратацией АГБ и ГПБ, т.е. их средних арифметических толщин, с указанными характеристиками. Было показано, что среди всей многочисленности параметров, характеризующих дыхание и кровообращение при всех воздействиях на организм, минутный объем дыхания и минутный объем кровотока связаны тесной корреляционной зависимостью с толщиной (т.е. гипергидратацией) АГБ в первом случае и толщиной ГПБ – во втором (Табл. 1).

Таблица 1 - Уровни коэффициентов корреляции (Спирмена) средней арифметической толщины АГБ и средней арифметической толщины ГПБ (τ) с вентиляцией легких и кровотоком.

Параметры	Контрольная группа	Острая гипоксическая гипоксия	Острая кровопотеря	6-и часовой иммобилизационный стресс
АГБ				
Минутный объем дыхания	0,841*	0,889*	-0,741*	0,781*
ГПБ				
Минутный объем кровообращения	0,834*	0,811*	-0,718*	0,732*

* - тесная связь между параметрами

Наличие тесной корреляции между средней арифметической толщиной АГБ и объемом вентиляции легкого, средней арифметической толщиной ГПБ и скоростью кровотока при всех используемых воздействиях позволяет предполагать развитие структурных изменений в тканях легких и сердца в случае изменений вентиляции и кровотока. Следовательно, для эффективного устранения нарушений вентиляции и кровотока при развитии гипоксических состояний различного генеза необходимо использование методов, одновременно направленных и на нормализацию функционирования указанных систем, и на устранение гипергидратации биологических барьеров, входящих в состав тканей легких и сердца.

Применение Л при всех моделируемых воздействиях на организм сопровождалось значительным снижением гидратации АГБ и ГПБ (Рис. 1).

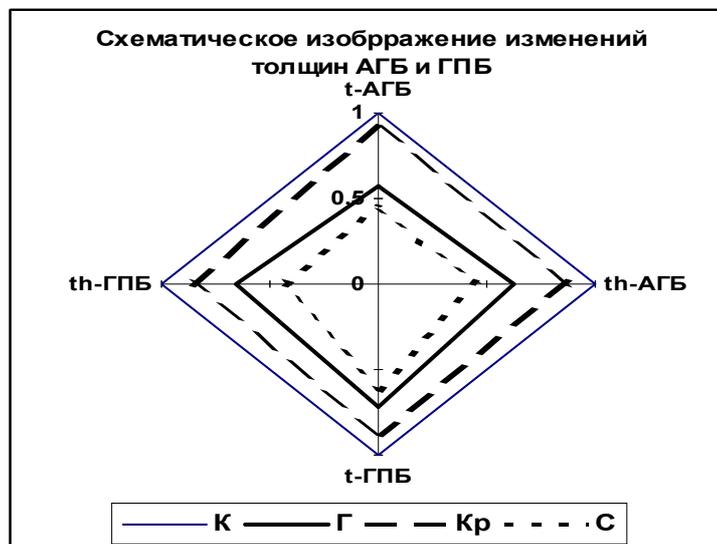


Рис. 1 - Изменения средних арифметической и средней гармонической толщин, характеризующих морфофункциональное состояние тканей легких и сердца под влиянием экзогенно введенных фосфолипидов (отн. ед.). К – контроль, Г – гипоксическая гипоксия, Кр – острая кровопотеря, С – иммобилизационный стресс.

При этом улучшалась ультраструктура ткани легких и миокарда в целом и митохондриального аппарата клеток, в частности, что заключалось в снижении проявлений отека и деструкции.

При этом, применение Л при всех использованных в исследовании воздействиях способствовало значительной нормализации функции дыхания и кровообращения. В качестве характерных изменений можно проанализировать влияние Л на вентиляцию, кровоток, потребление O_2 животными и диффузионную способность легких для O_2 (Рис. 2). Наиболее выраженная положительная динамика под влиянием Л наблюдалась при С: значительно снижалась гипервентиляция и скорость кровотока, возрастало потребление кислорода, а также резко (более, чем в 2,5 раза) увеличивалась диффузионная способность легких, что естественно улучшало условия доставки O_2 , обеспечивая возрастание его потребления. Наименее выраженные сдвиги имели место при Кр. Это, по видимому, связано с тем, что при Кр изменения вентиляции и кровотока происходят по пути уменьшения, и дополнительное их снижение было бы как раз фактом негативным, а действие Л, как видно, реализуется именно по такому сценарию. Влияние Л при Г на указанные параметры было также положительным, однако, несколько менее выраженным, чем при стрессе.

Выявленное снижение толщины обоих барьеров под влиянием Л сопровождалось параллельным снижением вентиляции и кровотока (Рис. 3 а,б), что доказывает наше предположение о необходимости улучшения морфофункционального состояния биологических барьеров для нормализации деятельности органов и систем, в состав которых они входят.

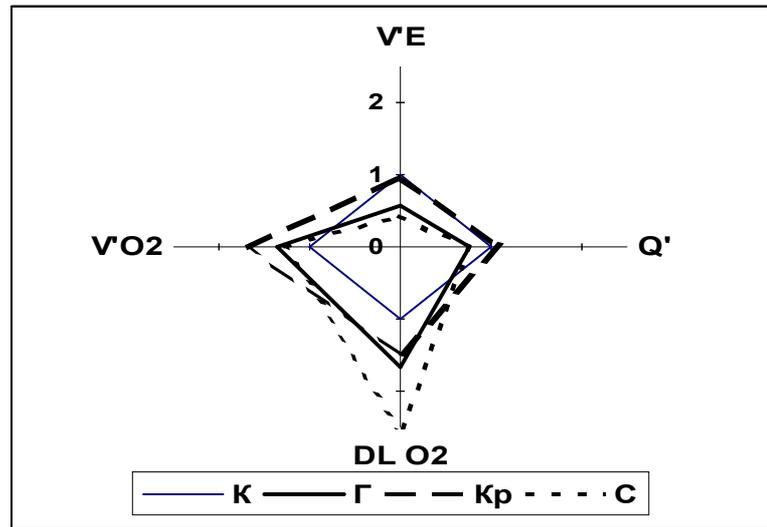


Рис. 2 - Схематическое изображение изменений вентиляции ($V'E$), кровотока (Q'), потребления O_2 животными ($V'O_2$) и диффузионной способности легких для O_2 ($DL O_2$). К – контроль, Г – гипоксическая гипоксия, Кр – острая кровопотеря, С – иммобилизационный стресс.

Применение Л приводило к тому, что при всех из использованных воздействий наблюдалось увеличение скорости потребления O_2 организмом животных. Подобные изменения при сохранении воздействия, приводящего к развитию гипоксического состояния того или иного типа, возможны в случае увеличения доставки O_2 к тканям благодаря: а) возрастанию скорости транспорта кислорода артериальной кровью; б) возрастанию скорости диффузии кислорода через ГПБ. Первая из возможных причин при применении Л не реализовывалась, поскольку Q либо достоверно не изменялся (при кровопотере), либо снижался. Поэтому, остается вторая причина, которая может способствовать увеличению $V'O_2$, а именно, улучшение условий диффузии через ГПБ, на что указывает нормализация ультраструктуры последнего и, в большинстве случаев, уменьшение диффузионного пути за счет снижения гидратации барьера. Кроме того не следует забывать о выявленном нами существенном улучшении морфо- и стереометрических характеристик МХ в изучаемых тканях при применении Л [19,21,29]. За счет нормализации их ультраструктуры, естественно, улучшалась и функция МХ, что приводило к повышению эффективности использования O_2 .

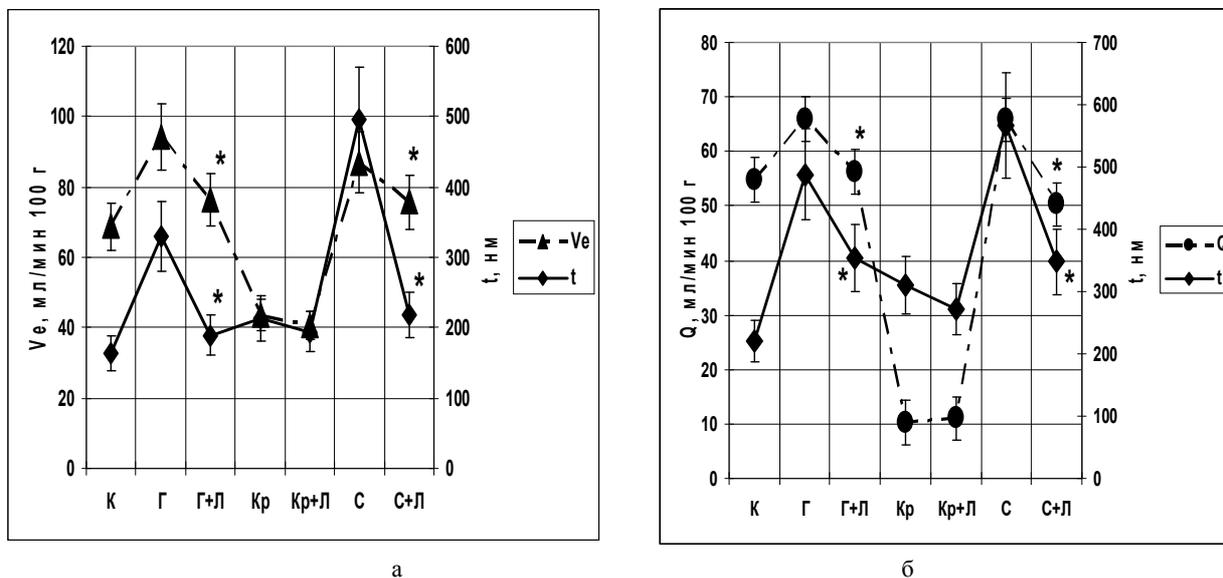


Рис. 3 - Изменение толщины АГБ (t) и минутного объема дыхания (Ve), толщины ГПБ (t) и скорости кровотока (Q) при гипоксической гипоксии (Г, Г+Л), дозированной кровопотере (Кр, Кр+Л) и иммобилизационном стрессе (С, С+Л) после введения фосфолипидов в липосомальной форме. * - различия достоверны относительно результатов без введения липосом ($p < 0,05$).

При активации свободнорадикальных процессов, имеющей место при используемых воздействиях на организм, изменяется фосфолипидный состав биологических мембран, накапливаются продукты ПОЛ. Введение Л при всех используемых воздействиях сопровождалось, как было показано нами [20], уменьшением в крови животных концентраций первичных и вторичных продуктов ПОЛ, что, по-видимому, является ведущим механизмом улучшения ультраструктуры цитоплазматических мембран и мембран отдельных органелл при неблагоприятных воздействиях.

Заключение

При острах гипоксической гипоксии, кровопотере и иммобилизационном стрессе с одинаковым соотношением доставки O_2 к его потреблению наблюдаются выраженные изменения параметров, характеризующих функцию внешнего дыхания и кровообращения. При всех используемых воздействиях имеет место возрастание средних арифметической и гармонической толщин АГБ и ГПБ, обусловленное их гипергидратацией, наиболее выраженное при иммобилизационном стрессе, а наименее – при кровопотере. При всех используемых воздействиях выявляется тесная (положительная ($\rho=0,781$ при стрессе, $\rho=0,889$ при гипоксической гипоксии) или отрицательная ($\rho=-0,741$ при кровопотере)) корреляция между средней арифметической толщиной АГБ и минутным объемом дыхания, т.е. в случае достоверных изменений вентиляторной функции легких можно прогнозировать нарушения ультраструктуры легочной ткани. Тесная корреляция (положительная ($\rho=0,731$ при стрессе, $\rho=0,834$ при гипоксической гипоксии) или отрицательная ($\rho=-0,618$ при кровопотере)) скорости кровотока и средней арифметической толщины ГПБ выявляется при всех изучаемых гипоксических состояниях, что указывает на наличие ультраструктурных повреждений в миокарде в случае достоверных изменений кровотока независимо от их направленности. При гипоксической гипоксии, кровопотере и стрессе интенсификация ПОЛ служит одним из ведущих механизмов изменения структуры и функции АГБ и ГПБ. Применение Л при всех моделируемых воздействиях на организм сопровождалось значительным снижением гидратации АГБ и ГПБ, оптимизацией функционирования систем дыхания и кровообращения. Положительный эффект Л был наиболее выражен при стрессе и наименее при острой кровопотере.

Литература

1. Бреслав И.С. Паттерны дыхания. Л.: Наука, 1981. 280 с.
2. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. – М.: Медицина, 1970. 170 с.
3. Гавриш А.С., Сергиенко О.В., Лисовец М.А., Лишневецкая В.Ю. Структурно-метаболические изменения сосудистого эндотелия и тромбоцитов при комплексном воздействии хронической гиперхолестеринемии и стресса // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 5. – С. 56-61.
4. Гайдаш А.А. Структура миокарда, легких, печени, почек и физико-химические свойства соединительной ткани под влиянием фтора и природного цеолита (экспериментальное исследование): Дис. докт. мед. наук. - Новосибирск, 2005. 314 с.
5. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумиков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач. - 2003. - № 4. - С. 35-37.
6. Джанашия П. Х., Шевченко Н.М., Олишевко С.В. Неотложная кардіологія. М.: БИНОМ, 2008. 296 с.
7. Духин Е. А., Сахаров В.А., Цирульников В.А. Об определении минутного объема кровообращения реографическим методом // Врачебное дело. – 1972. - № 5. – С. 82 — 84.
8. Ерохин В.В. Клеточная биология легких в норме и патологии. М.: Медицина, 2000. 496 с.
9. Зубаренко О.В., Кравченко Л.Г., Николайчук О.Н. [и др.] Застосування ліпосомальних препаратів при бронхолегеневих захворюваннях у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 3. — С. 55–60.
10. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. – К.: Вища школа, 1984. 208 с.
11. Ложкин А.В. Методы оценки объема и степени кровопотери // Вестн. службы крови России. - 2004. - № 4. - С. 39-47.
12. Малкин В.Б. Острая и хроническая гипоксия. М.: Наука, 1977. 319 с.
13. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактики в кардиологии // Проблемы кардиологии, 1989. Вып. 3. 55 с.
14. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии [под ред. М.М.Середенко]. К.: Наукова думка, 1987. 200 с.
15. Осипов В.П., Лук'янова Е.М., Антипки Ю.Г. [и др.]. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях. К.: Планета людей, 2002. 200 с.
16. Пожаров В.П. Автоматизированная установка для измерения объемно-временных параметров внешнего дыхания и газообмена у мелких лабораторных животных // Физиол. журн. – 1989. – Т. 35, № 4. – С. 119-121.
17. Пожаров В.П., Миняйленко Т.Д. Перекисное окисление липидов в условиях тяжелой гипоксии: возможные механизмы активации // Нур. Med. J. - 1993. - V.1, N 3. - P. 13-17.
18. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты [под ред. Л.Д.Лукияновой, И.Б.Ушакова]. М.: Истоки, 2004. 590 с.
19. Розова Е.В. Изменения морфофункционального состояния митохондрий клеток тканей легких и сердца крыс при гипоксии различного генеза // Журн. Акад. мед. наук України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 752-765.
20. Розова К.В., Болгова Т.В., Маньковська І.М. Деякі механізми морфофункціональних змін в тканині легень при гіпоксичних впливах різного генезу // Вісн. наук. досліджень. – 2009. - № 3. – С. 72-73.
21. Розова Е.В., Гончар О.А. Исследование взаимосвязи функционального состояния системы циклических нуклеотидов, ультраструктуры и окислительно-проокислительного баланса в ткани легких и миокарде при гипоксии различного генеза. Тверь: Твер. гос. ун-т, 2007. С. 204-212.
22. Ташке К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию. Бухарест: Изд-во Академии CPP, 1980. 192 с.
23. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. М.: Мир, 1975. 326 с.
24. Хромов О.С., Стефанов О.В., Писарев О.А., Соколов М.Ф. Морфофункціональна характеристика реперфузійних ушкоджень міокарда та їх попередження за допомогою фосфатидилхолінових // Ліки. — 1997. — № 4. — С. 26–30.
25. Шахламов В.А., Сороковой В.И. Реакция клеток на гипоксию // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1983. - № 7. – С. 12-25.
26. Botto L., Beretta E., Daffara R. [et al.] Biochemical and morphological changes in endothelial cells in response to hypoxic interstitial edema // Respir. Res. – 2006. – V. 7, N 1. – P. 7-18.
27. Khajuria A. Lipid peroxidation // Euryman. Sci. - 1997. - V. 32, N 3. - P. 109—113.
28. Mayer B., Oberbauer R. Mitochondrial regulation of apoptosis // News in Physiol. Sci. — 2003. — V. 18, N 1. — P. 89–94.
29. Rozova K.V. Effect of Different Origin Hypoxia on the Status of the Cyclic Nucleotide System and on the Morphofunctional Changes in the Lung and in the Heart Tissues // Intern. J. Physiol. and Pathophysiol. – 2011. – V. 2, N 1. – P. 25-33.
30. Wasowicz M., Sobczynsky P., Drwila R. [et al.] Air-blood barrier injury during cardiac operations with the use of cardiopulmonary bypass (CPB). An old story? A morphological study // Scand. Cardiovasc. J. – 2003. – V. 37, N 4. – P. 216-221.
31. Wu D.X., Weibel E.R., Bachofen H., Schurch S. Lung lesions in experimental hydrostatic pulmonary edema: an electron microscopic and morphometric study // Exp. Lung Res. – 1995. – V. 21, N 5. – P. 711-730.