

УДК 611.24: 591.476: 572.5: 612.824.1: 612.014.482:616.092.9

Abstract**D. V. Shatov,***State Institution «Crimea State Medical University named after S. I. Georgievskiy», 5/7 Lenin Blvd, Simferopol, Ukraine***EFFECT OF XENOGENIC CEREBROSPINAL FLUID ON THE LUNGS OF RATS TREATED WITH ITRACONAZOLE**

Introduction. There are the data indicating the positive influence of itraconazole at fungal infections, non-small cell pulmonary carcinoma and prostatic cancer. The information about changes in the pulmonary parenchyma under introduction of itraconazole is still scanty. Previously we have noted that parenteral introduction of xenogenic cerebrospinal fluid results in decrease of intensity of collagen fibers and positive influence over characteristics of lung's morphometry.

Purpose. The study of the morphological features of the lungs of Wistar rats treated with itraconazole, and xenogenic cerebrospinal fluid correction, as well as to find out the fact and degree of influence of controlled influencing factors, sex and their interactions resulting in the signs of lung parenchyma morphometry.

Material and methods. The research was performed on 30 Wistar rats, which were divided into the following groups: a placebo group, a group which was getting itraconazole and placebo, and a group which was getting itraconazole and xenogenic cerebrospinal fluid. The animals were divided into subgroups by sex. The parenchyma was studied by morphological methods.

Results. The introduction of itraconazole to Wistar rats resulted in increase of percentage of emphysematous areas at the expense of decrease of percentage of the areas with intact parenchyma; this effect was more pronounced in female rats. The introduction of xenogenic cerebrospinal fluid in the female rats, which were getting itraconazole, resulted in increase of percentage of the intact areas at the expense of reduced percentage of emphysematous areas. The introduction of xenogenic cerebrospinal fluid to male rats, which were getting itraconazole, resulted in increase of emphysematous areas at the expense of reduce of the percentage of non-changed parenchyma; this was also accompanied by more pronounced collagen formation.

Conclusions. The introduction of itraconazole in rats led to destructive changes that were more pronounced in females. Xenogenic cerebrospinal fluid had a protective effect in females, but caused deterioration of histology in males.

Keywords: itraconazole, cerebrospinal fluid, parenchyma of lungs, correction, morphometry.

Corresponding author: dmitrii_shatov@mail.ru**Резюме****Д. В. Шатов,***ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського», б-р Леніна, 5/7, м. Сімферополь, Україна***ВПЛИВ КСЕНОГЕННОЇ ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНОЇ РІДИНИ НА ЛЕГЕНІ ПАЦЮКІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ІТРАКОНАЗОЛ**

Мета. Вивчення морфологічних особливостей легень пацюків лінії Вістар, які отримували ітраконазол, та при корекції ксеногенної цереброспінальної рідини, а також з'ясувати факт

та ступінь впливу контрольованих факторів впливу, статевої належності та їх взаємодії на результуючі ознаки морфометрії паренхіми легень.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на 30 пацюках лінії Вістар, які були розподілені на такі групи: група плацебо, група ітраконазолу та плацебо, група ітраконазолу та ксеногенної цереброспінальної рідини. Тварини були розподілені на підгрупи за статевою ознакою. Паренхіму легень вивчали за допомогою гістологічного, гістоморфометричного, статистичного методів.

Результати. Уведення ітраконазолу пацюкам лінії Вістар призводило до збільшення відсоткового вмісту емфізематозних ділянок за рахунок зниження відсоткового вмісту незміненої паренхіми. Ці зміни були більш виражені в самок. Уведення ксеногенної цереброспінальної рідини самкам приводило до збільшення відсоткового вмісту незміненої паренхіми за рахунок зменшення відсоткового вмісту ділянок емфіземи. При введенні ксеногенної цереброспінальної рідини самцям, які отримували ітраконазол, відмічали збільшення відсоткового вмісту емфізематозно-змінених ділянок за рахунок зниження відсоткового вмісту незміненої паренхіми, що також супроводжувалося більш вираженою появою колагену.

Висновок. Уведення ітраконазолу пацюкам призводило до деструктивних змін, що були більш виражені в самок. Ксеногенна цереброспінальна рідина у самок мала захисний ефект, а у самців викликала погіршення гістологічної картини.

Ключові слова: ітраконазол, цереброспінальна рідина, паренхіма легень, корекція, морфометрія.

Резюме

Д. В. Шатов,

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского», б-р Ленина, 5/7, г. Симферополь, Украина

ВЛИЯНИЕ КСЕНОГЕННОЙ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ НА ЛЁГКИЕ КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ИТРАКОНАЗОЛ

Цель. Изучение морфологических особенностей лёгких крыс линии Вистар, получавших итраконазол, и при коррекции ксеногенной цереброспинальной жидкостью, а также выяснить факт и степень влияния контролируемых факторов воздействия, половой принадлежности и их взаимодействия на результирующие признаки морфометрии паренхимы лёгких.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 крысах линии Вистар, которые были разделены на следующие группы: группа плацебо, группа итраконазола и плацебо, группа итраконазола и ксеногенной цереброспинальной жидкости. Животные были разделены на подгруппы по половому признаку. Паренхиме лёгких изучали с помощью гистологического, гистоморфометрического, статистического методов.

Результаты. Введение итраконазола крысам линии Вистар приводило к увеличению процентного содержания эмфізематозных участков за счёт снижения процентного содержания неизменённой паренхимы. Данные изменения были более выражены у самок. Введение ксеногенной цереброспинальной жидкости самкам, получавшим итраконазол, приводило к увеличению процентного содержания неизменённой паренхимы за счёт уменьшения процентного содержания участков эмфіземи. При введении ксено-



генной цереброспинальной жидкости самцам, получавшим итраконазол, отмечали увеличение процентного содержания эмфизематозно-изменённых участков за счёт снижения процентного содержания неизменённой паренхимы, что также сопровождалось более выраженным образованием коллагена.

Вывод. Введение итраконазола крысам приводило к деструктивным изменениям, более выраженным у самок. Ксеногенная цереброспинальная жидкость имела у самок защитный эффект, а у самцов вызывала ухудшение гистологической картины.

Ключевые слова: итраконазол, цереброспинальная жидкость, паренхима лёгких, коррекция, морфометрия.

Автор, відповідальний за листування: dmitrii_shatov@mail.ru

Вступ

В настоящее время применение итраконазола, одного из представителей азолов, вышло за пределы профилактики и терапии инвазивных микозов лёгких [1]. Имеются данные о положительных эффектах применения этого препарата в комплексе терапии злокачественных заболеваний лёгких и предстательной железы, которые обусловлены антиангиогенным эффектом [2, 3].

Однако применение итраконазола сопровождается развитием целого ряда нежелательных эффектов, проявляющихся развитием диспептических расстройств, гепатита, сердечной недостаточности и повреждением надпочечников [4–7]. При этом влияние итраконазола на паренхиму лёгких остаётся малоизученным и ограничивается описанием развития пневмонита и фиброза в процессе терапии параккокцидиоидомикоза [8, 9].

Одним из средств, предлагаемых для коррекции негативного влияния итраконазола на организм, является ксеногенная цереброспинальная жидкость (КЦСЖ) [10], содержащая в своём составе большое количество биологически активных веществ различных классов [11]. Для ряда этих веществ описано благоприятное воздействие, оказываемое по отдельности на паренхиму лёгких при её повреждении, вызванное разными этиологическими факторами [12–21]. Данных о комплексном влиянии ряда биологических веществ на паренхиму лёгких нет, что требует изучения данного вопроса.

Исследование является фрагментом комплексного исследования по теме «Онтогенетические особенности морфофункциональных изменений и процессов регенерации отдельных органов и систем при парентеральном введении прижизненно взятой спинномозговой жидкости» (№ 0108U0020290) кафедры нормальной

анатомии ГУ «КГМУ имени С. И. Георгиевского».

Цель исследования – изучение морфологических особенностей лёгких крыс линии Вистар, получавших итраконазол, и при коррекции КЦСЖ, а также выяснить факт и степень влияния контролируемых факторов воздействия, половой принадлежности и их взаимодействия на результирующие признаки морфометрии паренхимы лёгких.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 30 крысах линии Вистар обоих полов зрелого возраста (5 месяцев). Животные были разделены на следующие группы (по 6 животных в каждой): группа плацебо (П), группа итраконазола + плацебо (И + П), группа итраконазола + КЦСЖ (И + КЦСЖ). В качестве плацебо вводили внутримышечно 0,9 % раствор натрия хлорида по схеме в дозе 0,002 мл/г с интервалом 2 дня (всего 10 введений). КЦСЖ вводили внутримышечно по аналогичной схеме. КЦСЖ получали путём субокципитальной пункции у лактирующих коров с сохранением в ампулах после пропускания через бактериальные фильтры «Миллипор» [22]. Животным ежедневно через гастральный зонд вводили препарат «Итракон» в дозе 30 мг/кг (производство – компания «Фармак», действующее вещество – итраконазол) на протяжении 10 дней. После этого животным вводили П или КЦСЖ. Крысы были распределены на подгруппы по половому признаку. Срок эксперимента составлял 30 дней. После декапитации под общим эфирным обезболиванием забирали лёгкие и изготавливали гистологические срезы по общепринятым методикам с последующей их окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином (по Ван Гизону) [23]. Микроскопию проводили с помощью светового микроскопа



Olympus CX-41, морфометрию — в программе «Olympus DP Soft». При исследовании определяли процентное содержание участков с неизменной паренхимой (НП), эмфиземой (Э), дистелектазами (Д), кровоизлияниями (К); а также состояние коллагеновых волокон. Процентное содержание исследуемых признаков определяли как отношение суммарной площади исследуемого признака к исследуемой общей площади, выраженное в процентах. Все полученные данные подвергали статистической обработке с использованием лицензионной версии программного обеспечения Open Office и Statistica 10.0. При анализе полученных данных рассчитывали среднее арифметическое для всей группы, среднеквадратическое отклонение, ошибку средней величины, показатели динамики (абсолютный прирост, темп роста, темп прироста, абсолютное значение одного процента

прироста). При использовании метода вариационной статистики для оценки значимости отличий полученных данных использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты при значении $p \leq 0,05$; перед использованием параметрического критерия проверяли распределение на нормальность. С помощью полученных при двухфакторном дисперсионном анализе данных оценивали степень оказываемого влияния контролируемых факторов воздействия, половой принадлежности и их взаимодействия на структуру паренхимы лёгких крыс.

Соблюдение основных биоэтических норм при проведении исследования подтверждено заключением комитета по биоэтике ГУ «КГМУ имени С. И. Георгиевского».

Результаты исследования

При изучении морфометрии лёгких самок получили следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели морфометрии паренхимы лёгких самок, $M \pm m$, % ($p < 0,05$)

Группа	НП	Э	Д	К
П	83,36 ± 0,58	11,8 ± 0,57	2,52 ± 0,11	2,32 ± 0,11
И + П	36,22 ± 1,46	58,28 ± 1,47	2,22 ± 0,08	3,29 ± 0,09
И + КЦСЖ	58,38 ± 0,56	31,66 ± 0,38	9,96 ± 0,45	0

У крыс группы П процентное содержание участков с неизменной паренхимой составило 83,36 %, эмфиземы – 11,8 %, дистелектазов – 2,52 %, кровоизлияний – 2,32 %.

При введении самкам итраконазола в сочетании с плацебо отмечали уменьшение про-

центного содержания участков неизменной паренхимы на 47,14 % ($p < 0,001$), дистелектазов – на 0,3 % ($p < 0,05$) за счёт увеличения процентного содержания участков эмфиземы на 46,48 % ($p < 0,001$) и кровоизлияний – на 0,96 % ($p < 0,001$) (рис. 1).

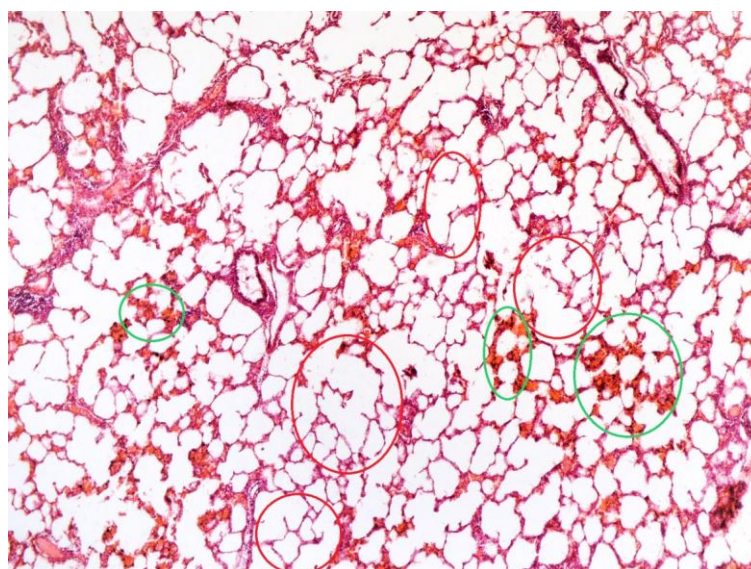


Рисунок 1 – Фрагмент лёгкого крысы-самки зрелого возраста, получавшей итраконазол и плацебо. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x40.

Выделено: красным – участки эмфиземы; зелёным – участки кровоизлияний

Введение КЦСЖ самкам, получавшим итраконазол, приводило к положительному эффекту, увеличивая процентное содержание участков неизменённой паренхимы на 22,16 %

($p < 0,001$), дистелектазов – на 7,74 % ($p < 0,001$) и уменьшая процентное содержание участков эмфиземы на 26,62 % ($p < 0,001$), кровоизлияний – на 3,29 % ($p < 0,001$) (рис. 2).

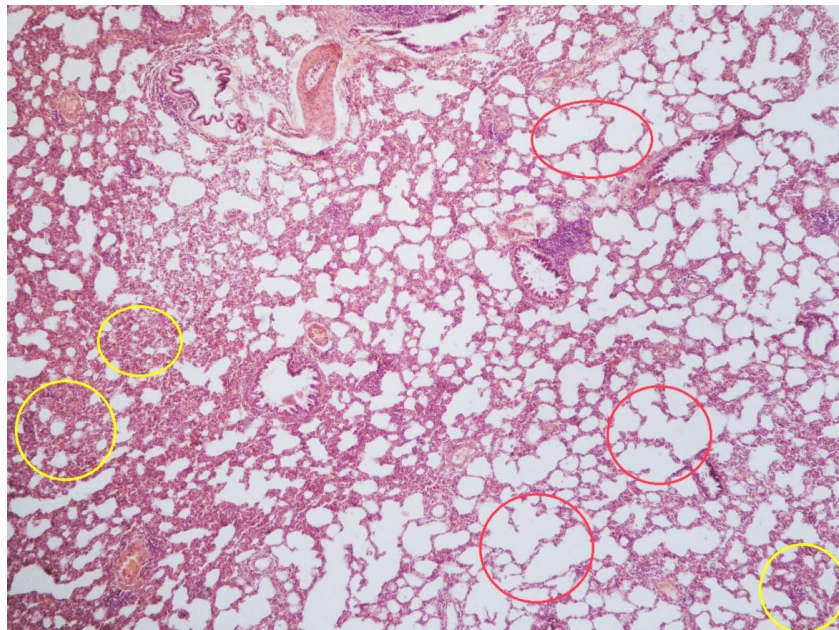


Рисунок 2 – Фрагмент лёгкого крысы-самки зрелого возраста, получавшей итраконазол и КЦСЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х40.

Выделено: красным – участки эмфиземы; жёлтым – участок дистелектаза

При изучении морфометрии лёгких самцов получили следующие результаты (табл. 2): введение итраконазола совместно с плацебо приводило к уменьшению процентного содержания неизменённой паренхимы на 32,61 % ($p < 0,001$)

при одновременном увеличении процентного содержания участков эмфиземы и кровоизлияний на 30,19 % ($p < 0,001$) и 2,42 % ($p < 0,001$) соответственно.

Таблица 2 – Показатели морфометрии паренхимы лёгких самцов, $M \pm m$, % ($p < 0,05$)

Группа	НП	Э	Д	К
П	83,36 ± 0,58	11,8 ± 0,57	2,52 ± 0,11	2,32 ± 0,11
И + П	50,75 ± 1,98	41,99 ± 2,04	2,52 ± 0,11*	4,74 ± 0,24
И + КЦСЖ	44,94 ± 1,42	51,68 ± 1,44	2,77 ± 0,09*	0,6 ± 0,021
* P > 0,05				

Коррекция при помощи КЦСЖ не приводила к положительному эффекту: уменьшению процентного содержания участков с неизменённой паренхимой на 5,81 % ($p < 0,05$), процентного содержания участков с кровоизлияниями на 4,13 % ($p < 0,001$) и увеличению процентного содержания участков эмфиземы на 9,69 % ($p < 0,01$).

Для сравнения показателей отклонений морфометрии лёгких крыс в зависимости от половой принадлежности определили показатели динамики (табл. 3, 4).

При сравнении темпов прироста самок и самцов обнаружили, что введение итраконазола с плацебо сопровождалось более высоким темпом прироста процентного содержания участков эмфиземы и кровоизлияний среди самок, сочетаясь с более высоким темпом убыли процентного содержания участков с неизменённой паренхимой.

Замена плацебо на КЦСЖ у самок, получавших итраконазол, приводила к более выраженному росту процентного содержания участков с неизменённой паренхимой, сопро-

вождаясь более высоким темпом убыли процентного содержания участков с эмфиземой.

Таблица 3 – Показатели динамики влияния введения итраконазола на морфометрические показатели паренхимы лёгких крыс

Исследуемая область	Самки		Самцы	
	Темп прироста, %	Абсолютное значение 1 % прироста	Темп прироста, %	Абсолютное значение 1 % прироста
НП	-56,55	0,834	-39,12	0,834
Э	393,99	0,118	255,89	0,118
Д	-11,9	0,025	0,33	0,025
К	41,45	0,023	104,03	0,023

Таблица 4 – Показатели динамики влияния введения КЦСЖ на морфометрические показатели паренхимы лёгких крыс, получавших итраконазол

Исследуемая область	Самки		Самцы	
	Темп прироста, %	Абсолютное значение 1 % прироста	Темп прироста, %	Абсолютное значение 1 % прироста
НП	61,19	0,362	-11,45	0,507
Э	-45,68	0,583	23,08	0,420
Д	349,26	0,022	9,81	0,025
К	-100,00	0,033	-87,07	0,047

Темп убыли процентного содержания участков кровоизлияний был выше у самцов, получавших КЦСЖ на фоне постоянного приёма итраконазола. При проведении двухфакторного дисперсионного анализа обнаружили, что взаимодействие контролируемых факторов оказывало на все морфометрические показатели паренхимы лёгких с максимальным влиянием на процент-

ное содержание участков с кровоизлияниями (табл. 5). При этом на фоне высокой степени влияния фактора воздействия на все морфометрические признаки контролируемый фактор половой принадлежности значимо влиял только на процентное содержание участков дистелектаза и кровоизлияний.

Таблица 5 – Степень влияния контролируемых факторов и их взаимодействия на морфометрические показатели лёгких крыс, получавших итраконазол, и КЦСЖ, % (p < 0,05; * – незначимый результат)

Показатель \ Фактор	Воздействие	Половая принадлежность	Взаимодействие факторов
НП	97,92	0,52*	83,82
Э	97,68	5,67*	89,58
Д	95,11	88,19	94,45
К	97,38	65,74	58,95

При окрашивании пикрофуксином в легочной ткани крыс наблюдали коллагеновые волокна в группе П, которые визуализируются в периваскулярных и перибронхиальных зонах, в межальвеолярных перегородках. У животных групп И + П обоих полов соединительно-тканые волокна визуализировались в виде тонких, красноватых тяжей вокруг капилляров ме-

жальвеолярных перегородок с тенденцией увеличения их количества в периваскулярных и перибронхиальных зонах (рис. 3). Среди самок группы И + КЦСЖ коллагеновые волокна определяются в виде красноватых волоконцев и достаточно толстых тяжей, располагающихся как в структурах межальвеолярных перегородок, так и вокруг достаточно крупных сосудов ле-

гочной ткани. Среди самцов в группе И + КЦСЖ, по сравнению с самками аналогичной группы степень коллагенообразования более выражена: отмечается прогрессивное нара-

тание содержания соединительной ткани вокруг капилляров межальвеолярных перегородок в периваскулярных и перибронхиальных зонах (рис. 4).

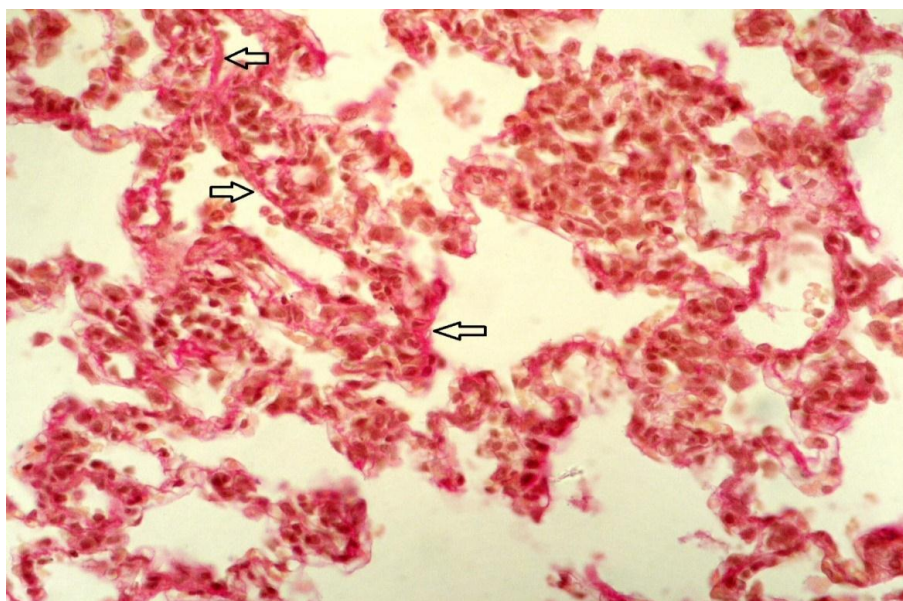


Рисунок 4 – Фрагмент лёгкого крысы-самца зрелого возраста, получавшего итраконазол и КЦСЖ. Окраска пикрофуксином. Ув. х400. Стрелками отмечены коллагеновые волокна

Обсуждение результатов

Благодаря своей липофильной природе концентрация итраконазола в лёгких в 2–3 раза превышает плазменную концентрацию и воздействует на изоформы цитохрома P450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7), локализованные в эндоплазматическом ретикулуме [1]. Данные изоформы участвуют в метаболизме лекарственных веществ, прокарциногенов, а также в синтезе холестерина, стероидов и других липидных компонентов. CYP3A4, наиболее распространённая изоформа в печени и кишечнике, обнаружен в эпителии бронхиальных желез, бронхиол, альвеолоцитах II типа, альвеолярных макрофагах [24]. CYP3A5, преобладающий в лёгких, обнаружен в мерцательном эпителии, эпителии бронхов, бронхиальных желез, альвеолоцитах I и II типов, альвеолярных макрофагах, эндотелиоцитах сосудов лёгких [25]. CYP3A7 преобладает в печени и лёгких плода с постепенным уменьшением после рождения [26, 27]. Ингибирование изоформ цитохрома P450, вероятно, приводит к нарушению функционирования клеток легочной паренхимы, что приводит к морфологическим изменениям паренхимы. Кроме того, происходит повреждение действующими веществами, которые не подвергаются обезвреживанию вследствие ингибирования

цитохрома P450 итраконазолом [28]. Возможны также изменения вторичного характера вследствие повреждения сердца, надпочечников, печени.

Половые отличия в изменениях, происходящих в паренхиме лёгких, обнаружены и другими исследователями при патологических состояниях. Так, овариэктомия, выполненная крысам с блеомицин-индуцированным фиброзом лёгких, уменьшала его выраженность, а введение эстрадиола имела дозозависимое увеличение содержания проколлагена-1 и трансформирующего фактора роста- β 1 [29]. Кроме того, обнаружено, что в очагах интерстициальной пневмонии концентрация эстрадиола выше в 2,8 раза, а ароматазы – в 7,2 раза в сравнении с неизменёнными участками легочной ткани [30].

Подтверждается отрицательное влияние эстрадиола на канцерогенез лёгких крыс, обнаруженный в исследовании по изучению влияния гонадэктомии на канцерогенез лёгких [31]. При этом было обнаружено, что тестостерон оказывает положительное защитное действие на лёгкие при аутоиммунных заболеваниях [32].

Сниженный уровень тестостерона обнаружен и среди мужчин, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями лёгких [33]. Также обнаружено, что андрогены обладают

ингибирующим влиянием на эпителиально-мезенхимальную трансформацию [34].

Таким образом, более выраженные изменения среди самок обусловлены нарушением метаболизма тестостерона, нивелируя его протективное влияние, при сохранённом влиянии эстрогенов.

Висновки

1. Введение итраконазола крысам зрелого возраста линии Вистар приводило к увеличению процентного содержания участков с эмфиземой за счёт уменьшения процентного содержания участков с неизменённой паренхимой, более выраженное у самок.

2. Парентеральное введение КЦСЖ крысам-самкам линии Вистар, получавшим итраконазол, приводило к увеличению процентного содержания участков с неизменённой паренхимой за счёт уменьшения процентного содержания участков с эмфиземой.

3. Парентеральное введение КЦСЖ крысам-самцам линии Вистар, получавшим итракона-

Бессаловой Е. Ю. [35] обнаружено, что введение КЦСЖ приводило к снижению уровня эстрадиола у самок на 19,3 %, тестостерона у самцов – на 21 %. Влиянием на содержание половых гормонов, вероятно, и обусловлена разнонаправленность изменений, произошедших в легочной паренхиме крыс под влиянием КЦСЖ.

зол, приводило к увеличению процентного содержания участков с эмфиземой за счёт уменьшения процентного содержания участков с неизменённой паренхимой, сопровождаясь более выраженным коллагенообразованием.

4. Проведённый двухфакторный дисперсионный анализ продемонстрировал высокую степень изолированного влияния контролируемого фактора воздействия во взаимодействии с контролируемым фактором половой принадлежности. При этом контролируемый фактор половой принадлежности изолированно не оказывал значимого влияния на процентное содержание неизменённой паренхимы и эмфизематозных участков.

References (список літератури)

- Pandya NA, Atra AA, Riley U, Pinkerton CR. Role of itraconazole in haematology/oncology. *Arch Dis Child*. 2003;88:258–260.
- Aftab BT, Dobromilskaya I, Liu Jun O, Rudin ChM. Itraconazole inhibits angiogenesis and tumor growth in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2011;71(21):6764–6772. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0691.
- Antonarakis ES., Heath EI., Smith DC et al. Repurposing itraconazole as a treatment for advanced prostate cancer: a noncomparative randomized phase II trial in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist*. 2013;18(2):163–173.
- Tuccori M, Bresci F, Guidi B et al. Fatal hepatitis after long-term pulse itraconazole treatment for onychomycosis. *Pharmacother*. 2008;42(7):1112–1117. doi: 10.1345/aph.1L051.
- Okuyan H, Altın C. Heart failure induced by itraconazole. *Indian J Pharmacol*. 2013; 45(5):524–525. doi: 10.4103/0253-7613.117751.
- Ershova ON, Karpenko LYu. [Pharmacological correction of hyperadrenocorticism in dogs]. *Veterinarnaya klinika*. 2008;12:15–16.
- Main KM., Skov M, Sillesen IB et al. Cushing's syndrome due to pharmacological interaction in a cystic fibrosis patient. *Acta Paediatr*. 2002;91(9):1008–1011.
- Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients. *Radiology*. 2002;224(3):852–860.
- Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37:898–904.
- Pikalyuk VS, Kiselyov VV, Shaymardanova LR. [Correctional effect of xenogenic cerebrospinal fluid after its parenteral introduction to white rats in experimental hypocorticism]. *Svit meditsini ta biologii*. 2013;2:71–74.
- Likvor kak gumoralnaia sreda organizma [CSF as humoral environment of the body] / Pod red. VS Pikaliuka. – Simferopol: Publ. «Arial», 2010. – 192 p.
- Westphal M, Rehberg S, Maybauer MO et al. Cardiopulmonary effects of low-dose arginine vasopressin in ovine acute lung injury. *Crit Care Med*. 2011;39(2):357–363.
- Bozkurt A, Ghandour S, Okboy N et al. Inflammatory response to cold injury in remote organs is reduced by corticotropin-releasing factor. *Regul Pept*. 2001;99(2-3):131–139.



14. Egger C, Gérard C, Vidotto N et al. Lung volume quantified by MRI reflects extracellular-matrix deposition and altered pulmonary function in bleomycin models of fibrosis: effects of SOM230. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(12):1064-1077.
15. Yu XM, Liu XM, Qi YF et al. [Alterations of intermedin and its receptor system in oleic acid-induced acute lung injury of rats]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2006;38(5):496-500. [Article in Chinese].
16. Zhong M, Xue Z, Cang J et al. Protective effect of melatonin on reexpansion pulmonary edema in rats model. *Chin Med J*. 2013;126(3):500-504.
17. Liu Y, Guo R, Wang F. [Protective effect of ghrelin against paraquat-induced acute lung injury in mice]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi*. 2014;32(3):190-194. [Article in Chinese].
18. Lee Ye-Ji, Moon C, Lee SH. Apoptotic cell instillation after bleomycin attenuates lung injury through hepatocyte growth factor induction. *Eur Respir J*. 2012;40(2):424-435. doi: 10.1183/09031936.00096711.
19. Yang B, Huang W, Han J. Study of the role of epidermal growth factor on lung fluid transport in rabbits with acute lung injury caused by endotoxin. *Experimental and therapeutic medicine*. 2012;4:611-614. doi: 10.3892/etm.2012.670.
20. Oktar GL, Kirisci M, Dursun AD et al. Antioxidative effects of adrenomedullin and vascular endothelial growth factor on lung injury induced by skeletal muscle ischemia-reperfusion. *Bratis Lek Listy*. 2013;114(11):625-628.
21. Sigounas G, Salleng KJ, Mehlhop PD et al. Erythropoietin ameliorates chemotherapy-induced fibrosis of the lungs in a preclinical murine model. *Int. J. Cancer*. 2008;122:2851–2857.
22. Pikalyuk VS, Tkach VV, Kriventsov MA, Shaymardanova LR, Bessalova YeYu, Kisel'ov VV, Zayviy YuP, Leskovskiy AO. *Sposib otrymannya biologichnogo preparatu likvoru* [The method of producing native biological preparation of liquor]. Ukraine patent, no 65154, 2011.
23. Korjevskiy DE, Giliarov AV. *Osnovi gistologicheskoy tehniki* [Basis of histological techniques]. SanktPeterburg: SpetsLit Publ, 2010, 95 p.
24. Westlind-Johnsson A. Comparative analysis of CYP3A expression in human liver suggests only a minor role for CYP3A5 in drug metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(6):755–761. doi:10.1124/dmd.31.6.755.
25. Anttila S, Hukkanen J, Hakkola J et al. Expression and localization of CYP3A4 and CYP3A5 in human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;16(3):242-249. PMID: 9070608.
26. Courcot E, Leclerc J, Lafitte JJ. Xenobiotic metabolism and disposition in human lung cell models: comparison with in vivo expression profiles. *Drug Metab Dispos*. 2012;40(10):1953–1965. doi:10.1124/dmd.112.046896.
27. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A. Expression of CYP3A in the human liver - evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem*. 1997;247(2):625–634. doi:10.1111/j.1432-1033.1997.00625.x.
28. Wijnen PA, Bekers O, Drent M. Relationship between drug-induced interstitial lung diseases and cytochrome P450 polymorphisms. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(5):496-502. doi: 10.1097/MCP.0b013e32833c06f1. PMID: 20592596.
29. Gharaee-Kermani M, Hatano K, Nozaki Ya et al. Gender-based differences in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 2005;166(6):1593–1606. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62470-4. – PMID: PMC1602429.
30. Taniuchi S, Fujishima F, Miki Y et al. Tissue concentrations of estrogens and aromatase immunolocalization in interstitial pneumonia of human lung. *Mol Cell Endocrinol*. 2014. pii: S0303-7207(14)00165-8. doi: 10.1016/j.mce.2014.05.016.
31. Ninomiya F, Yokohira M, Kishi S et al. Gender-dependent effects of gonadectomy on lung carcinogenesis by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in female and male A/J mice. *Oncol Rep*. 2013;30(6):2632–2638. doi: 10.3892/or.2013.2759.
32. Keith RC, Sokolove J, Edelman BL et al. Testosterone is protective in the sexually dimorphic development of arthritis and lung disease in SKG mice. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1487–1493. doi: 10.1002/art.37943.
33. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B et al. Endogenous testosterone level and testosterone supplementation therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*.



- 2013;3(8):e003127. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003127.
34. Xu L, Xiang X, Ji X et al. Effects and mechanism of dehydroepiandrosterone on epithelial-mesenchymal transition in bronchial epithelial cells. *Exp Lung Res.* 2014;40(5):211-221. doi: 10.3109/01902148.2013.879966.
35. Bessalova YeYu, Pikalyuk VS, Korolev VA. [Biological effects of cerebrospinal fluid on mammal's reproductive system]. Бессало-

ва Е.Ю. Биологические эффекты цереброспинальной жидкости на репродуктивную систему крыс / Е.Ю. Бессалова, В.С. Пикалюк, В.А. Королёв // *Journal of Clinical and Experimental Medical Research.* 2013;1(1):26-55.

(received 16.11.2015, published online 28.12.2015)

(одержано 16.11.2015, опубліковано 28.12.2015)

