

УДК 616.24-002-053.2:576.311.347

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЭНЕРГОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**Л.А.Ли**

*Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания –
НИИ охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1*

РЕЗЮМЕ

Исследовано состояние энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток (ИКК) путем оценки активности окислительно-восстановительных ферментов и определения процента лимфоцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий у детей с внебольничной пневмонией (ВП). Определено несоответствие между энергопотребностью и энергопродукцией клетки, указывающее на необходимость коррекции данного состояния. С помощью хемилюминесцентного анализа биогенеза активных форм кислорода (АФК) в сыворотке крови детей с ВП выявлены гиперпродукция АФК и формирование оксидативного стресса. Доказано, что включение в стандартную схему терапии ВП метаболитического энерготропного препарата Элькар улучшает энергообеспеченность ИКК (увеличение активности цитохимических ферментов), нормализует процент лимфоцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий и корригирует нарушения окислительного метаболизма. На фоне приема препарата Элькар купирование основных клинических проявлений заболевания происходит быстрее.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, мембранный потенциал митохондрий, окислительно-восстановительные ферменты, лимфоциты, активные формы кислорода, Элькар.

SUMMARY**APPLICATION OF METABOLIC ENERGY THERAPY TO CORRECTION ENERGY DEFICIT OF IMMUNE CELLS IN CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA****L.A.Li**

*Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center
of Physiology and Pathology of Respiration –
Research Institute of Maternity and Childhood
Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk,
680022, Russian Federation*

Energy statuses of immune cells were investigated using different method. Increasing content peripheral blood lymphocytes with reduced levels of mitochondrial membrane potential and activity of mitochondrial dehydrogenases in peripheral blood lymphocytes in children with community-acquired pneumonia were determined. Cell's necessity of energy is not sufficient, and this condition required drug correction. By using chemiluminescent analysis biogenesis of reactive oxy-

gen species (ROS) in the serum of children with community-acquired pneumonia, we identified overproduction of ROS formation and systemic oxidative stress. We used metabolic energy medicine El'kar to correct energy deficit in peripheral blood lymphocytes (decreased functional activity of mitochondrial dehydrogenases), to normalize content peripheral blood lymphocytes with reduced levels of mitochondrial membrane potential and to decrease overproduction of ROS formation. Clinical symptoms of community-acquired pneumonia leave faster using El'kar.

Key words: community-acquired pneumonia, children, mitochondrial membrane potential, mitochondrial enzymes, lymphocytes, reactive oxygen species, El'kar.

Проблема болезней органов дыхания приобрела во всем мире приоритетное научное и социальное значение, что мотивируется их широкой распространенностью, особенно среди детского контингента.

Одной из важных проблем детской пульмонологии является заболеваемость пневмонией. Внебольничная пневмония (ВП) является одной из важных клинических проблем, имеющей целый ряд медицинских, социальных и экономических аспектов [2–7]. Несмотря на то, что за последние десятилетия в нашей стране и в мире были достигнуты существенные успехи в диагностике и лечении ВП, заболевание по-прежнему остается острой проблемой не только пульмонологии, но и педиатрии в целом.

Поиск новых патогенетических механизмов развития данного заболевания, а также терапии ВП у детей являются актуальными вопросами педиатрии [10].

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ обменных процессов различных уровней как основу или фон для многих болезней. Особенно активно, почти революционно, формируются представления о роли нарушений клеточного энергообмена (энергетики) в течении самых разнообразных патологических процессов.

Наиболее неблагоприятное течение бронхолегочных заболеваний у детей раннего возраста отмечается на фоне индивидуальной недостаточности биохимического и цитознергетического статуса [10, 13].

Основным источником энергии в клетках являются митохондрии – важнейшие внутриклеточные органеллы, функционально интегрированные в работу всех систем жизнеобеспечения [11]. О роли митохондриальной дисфункции в генезе различных заболеваний свидетельствуют многочисленные исследования [15]. В

клинической практике оценка степени митохондриальной дисфункции имеет большое значение, как для формирования представлений о происходящих на тканевом уровне процессах, так и для разработки алгоритма терапевтической коррекции патологического состояния [14, 15, 19, 20].

Как известно, митохондрии являются основным источником генерации активных форм кислорода (АФК) в клетке. При воспалении происходит декомпенсированная продукция АФК и угнетение антиоксидантной защиты, в результате чего АФК проявляют повреждающее действие, вызывают нарушение проницаемости, структуры и функции биомембран, повреждение белков, липидов, нуклеиновых кислот, нарушение биоэнергетики, регуляторных и защитных функций. Митохондрии являются не только главным источником генерации АФК, но и главной мишенью. Поэтому нарушение баланса между процессингом и детоксикацией АФК запускает порочный круг [17, 18, 21].

Основной причиной, ведущей к наиболее выраженным нарушениям процессов энергообеспечения, является гипоксия, представляющая собой несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Это связано с тем, что ткани легких обладают высокой метаболической активностью и, соответственно, значительными энергетическими потребностями, что предполагает особую чувствительность к нарушениям энергетических процессов [10, 19]. Таким образом, нарушение функций митохондрий приводит к дефициту АТФ, дезорганизации обмена веществ, нарушению биоэнергетики, регуляторных и защитных функций. Исходя из этого, своевременное выявление нарушений энергетического обмена позволит разработать меры профилактики развития патологических процессов и оптимизировать терапию [1, 9].

«Элькар» представляет собой лекарственный препарат, содержащий левокарнитин – важнейший участник обмена веществ и энергии в организме человека. Левокарнитин (лат. – *levocarnitum*, англ. – *levocarnitine*, L-карнитин) – природное вещество, родственное витаминам группы В. Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β -окисления с образованием АТФ и ацетил-КоА. Улучшает обмен веществ и энергообеспечение тканей.

С этих позиций нами было предпринято исследование, цель которого – оценка эффективности применения метаболического энерготропного препарата Элькар при ВП у детей.

Материалы и методы исследования

В клинике Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства проведено обследование 75 детей с ВП. Общая совокупность пациентов в зависимости от схемы терапии были разделены на две группы: получившие стандартную

терапию в сочетании с препаратом Элькар ($n=20$); группу сравнения составили больные, получившие только стандартную терапию ($n=55$). Последняя включала: антибактериальную терапию (цефалоспорины 2-3 поколения, макролиды, карбопены, аминогликозиды); муколитическую и отхаркивающую терапию; бронхоспазмолитическую терапию (по показаниям). Пациенты получали Элькар в виде раствора для приема внутрь, который вводили перорально ежедневно 3 раза в день, за 30 минут до приема пищи в индивидуально подобранной дозировке. Курс составил 1 месяц. Забор крови проводился до лечения (в первые 24 часа после госпитализации) и повторно через 1 месяц после клинико-рентгенологического выздоровления ВП.

Группу контроля составили 30 практически здоровых детей I и II группы здоровья. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст детей составил 6 лет. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета НИИ охраны материнства и детства. Получено информированное согласие родителей всех детей на участие в исследовании.

Элементы дыхательной цепи находятся на внутренней мембране митохондрий, нарушение потенциала которой является признаком нарушения энергообразования в клетке. Определение процентного содержания клеток с пониженным мембранным потенциалом митохондрий ($\Delta\psi$) проводилось методом проточной цитометрии (A.Mathur et al., 2000) с использованием красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетразилбензи-мидазолкарбоцианин йодид/хлорид) из набора реагентов MitoScreen (BD Pharmingen, США). Окрашенные JC-1 клетки дважды отмывали буфером и ресуспендировали, после чего подвергали проточной цитофлуориметрии на цитометре BD FACSCalibur (США) в программе CellQuestPro. JC-1 является катионным красителем, поглощение которого митохондриями напрямую связано с величиной митохондриального мембранного потенциала [21].

Следует отметить, что до настоящего времени в повсеместной клинической практике в качестве индикаторов состояния системы энергопродукции наиболее распространено применение цитохимических показателей активности митохондриальных дегидрогеназ. Цитохимическое определение активности окислительно-восстановительных ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лимфоцитах периферической крови осуществляли с помощью количественного метода, основанного на восстановлении тетразолиевого красителя с образованием окрашенных гранул формазана [9]. Активность дегидрогеназ выражали средним числом гранул в клетке. Кроме того, определяли коэффициент вариации (V) – степень разнородности клеток по активности фермента.

Процессы свободнорадикального окисления в сыворотке крови исследовали с помощью хемилюминесцентного (ХМЛ) анализа по методикам, описанным ранее [8]. Определяли: Ssp – интенсивность генерации

АФК; h – содержание гидроперекисей липидов; Sind-1 – скорость образования перекисных радикалов; H и Sind-2 – величины, обратно коррелирующие с перекисной резистентностью (H) и с активностью антиоксидантной антирадикальной защиты (Sind-2). Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольтках, рассчитывали на 1 мл сыворотки крови и выражали в относительных единицах.

Полученные данные подвергали статистической обработке и анализу с помощью программы Statistica for Windows Version 6.0 и электронных таблиц Microsoft Excel, версия XP. Различия между показателями счи-

тали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование цитозиматического статуса лимфоцитов периферической крови у детей с ВП на момент госпитализации выявило снижение активности СДГ у 88% обследованных. Средняя активность этого фермента была снижена в 1,4 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) на фоне увеличения энзиматической активности ЛДГ в 1,7 раза ($p < 0,001$). Таким образом, наблюдалось снижение аэробного метаболизма в сторону повышения анаэробных процессов (табл. 1).

Таблица 1

Цитохимические показатели активности ферментов у детей с ВП в динамике до после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Исходные показатели до лечения	Показатели после лечения	
			Группа «стандартная терапия»	Группа «стандартная терапия и Элькар»
СДГ, гр/кл.	23,42±0,58	17,32±0,67*	18,7±1,2*	21,7±0,68**. ***
α-ГФДГ, гр/кл.	12,85±0,82	13,7±0,43	13,8±0,9	18,1±1,2*. **, ***
ЛДГ, гр/кл.	11,75±0,96	20,3±0,81*	22,0±1,5*	25,3±1,3*. ***
СДГ/α-ГФДГ	1,80±0,07	1,28±0,03*	1,39±0,07	1,25±0,07
СДГ/ЛДГ	1,98±0,06	0,89±0,03	0,89±0,06	0,89±0,05
ЛДГ/α-ГФДГ	0,91±0,03	1,49±0,05*	1,64±0,1*	1,46±0,1*

Примечание: * – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$); ** – с группой «стандартная терапия» ($p < 0,05$); *** – с исходными показателями до лечения ($p < 0,001$).

Регистрировалось увеличение разнородности клеток по активности α-ГФДГ и ЛДГ в сравнении с показателями контрольной группы (коэффициент V составлял 27,3±1,2 и 23,7±1,0, соответственно, $p < 0,05$), что характерно для гипоксических состояний [13]. Снижение активности СДГ приводило к снижению в 1,4 раза отношения СДГ/α-ГФДГ по сравнению с значением контрольной группы, что указывает на несоответствие между энергопотребностью клетки и энергопродукцией в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Полученные данные свидетельствуют: у детей с ВП нарушены все этапы энергетического обмена, истощены резервные возможности энергетического статуса.

Исследование процентного содержания в периферической крови детей с ВП лимфоцитов с пониженным мембранным потенциалом митохондрий ($\Delta\psi$) выявило (рис.), что развитие пневмонии сопровождается увеличением данного показателя в 2,3 раза в сравнении с контрольными значениями (67,6±2,8 и 28,9±2,5%, соответственно, $p < 0,05$). Это указывает на дезорганизацию функционирования дыхательной цепи митохондрий, в результате чего нарушается образование АТФ, а, следовательно, снижается энергообеспеченность клеток.

Ключевым событием митохондриального пути апоптоза является повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий. В результате стимулирую-

ется образование активных форм кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования, увеличение содержания Ca^{2+} в цитоплазме, истощение митохондриального пула АТФ [16].

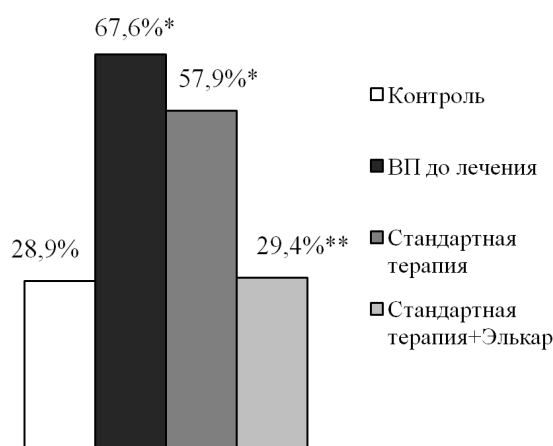


Рис. Содержание лимфоцитов (в процентах) со сниженным мембранным потенциалом митохондрий в периферической крови детей с ВП в динамике до и после лечения.

Примечание: * – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$); ** – с группой «стандартная терапия» ($p < 0,001$).

Таким образом, изменение трансмембранного потенциала является признаком активации митохондрий-

ального запуска апоптоза, а также нарушения энергообразования. Митохондриальный путь запуска апоптоза реализуется путем открытия пор в мембране митохондрий с последующим поступлением проапоптогенных факторов (цитохром С, АРАФ-1 и др.) в цитоплазму и запуском каспазного каскада. Открытие гигантских пор на внутренней мембране митохондрий является потенциал-зависимым процессом.

Анализ ХМЛ-параметров сыворотки крови детей с ВП позволил зарегистрировать достоверное повышение уровня продуктов свободнорадикального окисления относительно контрольной группы. Так, показатель, свидетельствующий об общей генерации АФК (Ssp) достоверно превышал аналогичный в контрольной группе в 9,4 раза. Значительный вклад в этот процесс вносила интенсификация перекисного окисления липидов. Концентрация гидроперекисей липидов (h) превышала контрольные значения в 9,5 раза, интенсивность накопления перекисных радикалов липидной

природы (Sind-1) – в 10,6 раза. Активация процессов свободнорадикального окисления происходила на фоне угнетения антиоксидантной системы защиты сыворотки крови. Так показатель (Sind-2) возрос в 8,7 раза, показатель (H) – в 8,9 раза по сравнению с контрольными ХМЛ-параметрами. Повышение интенсивности детоксикации АФК в целом, в том числе скорости образования перекисных радикалов, интенсификация первичного этапа перекисаации липидов на фоне угнетения антиоксидантной защиты и перекисной резистентности свидетельствуют о нарушении баланса между генерацией и элиминацией АФК у детей с ВП (табл. 2). Подобное состояние редокс-метаболизма следует расценивать как формирование системного оксидативного стресса. Полученные нами данные соответствуют общепринятому представлению о том, что воспаление является одним из типовых патологических процессов, сопряженных с развитием оксидативного стресса.

Таблица 2

Показатели хемилюминесценции (в отн. ед.) сыворотки крови у детей с ВП в динамике до и после лечения (M±m)

Показатели	Контрольная группа	Исходные показатели до лечения	Показатели после лечения	
			Группа «стандартная терапия»	Группа «стандартная терапия и Элькар»
Ssp	0,050±0,003	0,471±0,015*	0,111±0,007*, ***	0,068±0,005*, **, ***
Sind-1	0,117±0,007	1,235±0,033*	0,236±0,01*, ***	0,172±0,01*, **, ***
h	0,059±0,004	0,559±0,018*	0,122±0,008*, ***	0,074±0,006*, **, ***
H	0,135±0,009	1,214±0,035*	0,240±0,018*, ***	0,168±0,04**, ***
Sind-2	0,177±0,008	1,532±0,042*	0,330±0,02*, ***	0,205±0,013*, **, ***

Примечание: * – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$); ** – с группой «стандартная терапия» ($p<0,001$); *** – с исходными показателями до лечения ($p<0,001$).

Результаты нашего исследования свидетельствуют о формировании при ВП у детей типовой реакции клеток на оксидативный стресс, обеспечивающей, в частности, элиминацию лимфоцитов путем апоптоза. Известно, что снижение мембранного потенциала митохондрий – это ранний «обратимый» признак апоптоза. При этом взаимозависимыми и сопряженными процессами являются: системная гиперпродукция АФК, митохондриальный путь реализации апоптогенной программы лимфоцитов периферической крови, нарушение биоэнергетики этих клеток. Все это указывает на необходимость проведения метаболической, энерготропной терапии при ВП у детей.

Повторное обследование в динамике показало, что у детей, получивших стандартное лечение, даже через 1 месяц после перенесенного заболевания в 84% случаев сохранялись нарушения энергетического статуса клеток. Почти у всех детей, получивших в комплексной терапии заболевания Элькар, по сравнению с детьми, получающими стандартное лечение, активность окислительно-восстановительных ферментов приблизилась

к показателям нормы. Так активность СДГ в группе детей, получивших Элькар, увеличилась в 1,3 раза по сравнению с исходным показателем активности фермента и 1,2 раза в сравнении с показателями группы «стандартная терапия» ($p<0,001$). Активность α -ГФДГ и ЛДГ увеличились в 1,3 раза в сравнении с исходным показателем. Диагностировано повышение активности ЛДГ и α -ГФДГ выше контрольного уровня во всех группах исследования, особенно на фоне стандартной терапии в сочетании с Элькаром, однако показатели разнородности лимфоцитов по активности ферментов снижались. Кроме того, отмечено достоверное снижение коэффициента асимметрии с $0,36\pm0,08$ до $0,15\pm0,01$, а также снижение разнородности лимфоцитов по активности СДГ и α -ГФДГ (коэффициент V составлял, соответственно, $13,0\pm0,17$ и $16,27\pm0,9$, $p<0,05$), что свидетельствует о нормализации баланса клеток с высокой и низкой активностью, восстановлении функционирования ферментов (табл. 1).

При повторном обследовании детей выявлено, что в группе пациентов, получавших Элькар, диагностиро-

валось достоверное уменьшение процентного содержания клеток со сниженным $\Delta\psi$ в 2,3 раза относительно первоначального уровня ($29,4 \pm 3,4$ и $67,6 \pm 2,8\%$, соответственно, $p < 0,001$) и в 1,9 раза относительно детей, получавших стандартное лечение ($29,4 \pm 3,4$ и $57,9 \pm 3,7\%$, соответственно, $p < 0,001$), в которой данный показатель улучшился лишь на 14% (рис.).

Повторное исследование биогенеза АФК сыворотки крови выявил, что у детей, получавших стандартную терапию, сохраняются выраженные нарушения генерации АФК на системном уровне, несмотря на значительную динамику показателей к улучшению. Показатель, свидетельствующий об общей генерации АФК (Ssp) хотя и снизился на более чем на 70%, но значений контрольной группы так и не достиг и достоверно превышал его в 2,2 раза. Интенсификация перекисного окисления липидов также оставалась на высоком уровне. Концентрация гидроперекисей липидов (h) превышала контрольные значения в 2,1 раза, интенсивность накопления перекисных радикалов липидной природы (Sind-1) – в 2,0 раза, соответственно, несмотря на то, что данные показатели многократно снизились в сравнении с исходными значениями. Помимо этого, сохранялось угнетение антиоксидантной антирадикальной системы защиты сыворотки крови: показатель (Sind-2) в 1,9 раза, (H) – в 1,8 раза превышали контрольные ХМЛ-параметры.

В группе детей, получавших Элькар в дополнение стандартной терапии, отмечено более выраженное улучшение показателей свободнорадикального окисления и антирадикальной защиты в сравнении с показателями группы «стандартная терапия». Показатель интенсивности свободнорадикальных процессов (Ssp) снизился в 6,7 раза, концентрация гидроперекисей липидов (h) уменьшилась в 7,6 раза, показатель образования перекисных радикалов липидной природы (Sind-1) снизился в 7,2 раза относительно исходных значений. Параметры же антиоксидантной защиты улучшились, о чем свидетельствовало снижение показателя (Sind-2) в 7,5 раза относительно исходного уровня и восстановление резистентности к перекисному окислению (показатель H снизился в 7,2 раза) до контрольных цифр (табл. 2).

Помимо лабораторных показателей, одним из главных критериев эффективности терапии ВП является устранение основных клинических проявлений: кашля, симптомов интоксикации, наличие которых отрицательно сказывается на общем самочувствии больного.

Через неделю после обращения в стационар и начала лечения обнаруживается четкая тенденция к уменьшению проявлений симптомов интоксикации, урежению и купированию кашля. На фоне схемы лечения с включением Элькара кашель купировался, в среднем, к 6 ($6,1 \pm 0,6$) дню, а в группе «стандартная терапия» – только на 8 день ($8,09 \pm 0,7$; $p < 0,05$). В процессе лечения с применением Элькара частота и интенсивность кашля снижались к 3 ($3,4 \pm 0,3$) дню, в то время как в группе «стандартная терапия» данная динамика регистрировалась в среднем на 4 ($4,08 \pm 0,5$)

день. Симптомы интоксикации в процессе лечения в группе «стандартная терапия» уменьшались на 2 ($2,5 \pm 0,2$) день и исчезали к 4 ($4,04 \pm 0,3$) дню, в то время как в группе детей, получавших Элькар, данные показатели составили 1 ($1,89 \pm 0,35$) и 3 ($3,1 \pm 0,2$) дня, соответственно.

Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что включение метаболического, энерготропного препарата Элькар в стандартную схему терапии детей с ВП не только улучшает энергообеспеченность иммунокомпетентных клеток и снижает процент лимфоцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий, но и корректирует нарушения окислительного метаболизма. Это свидетельствует о восстановлении как энергообеспеченности клеток, так и о снижении количества клеток, подвергшихся апоптозу. На фоне приема препарата Элькар купирование основных клинических проявлений заболевания происходит быстрее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии / В.А. Кашуро, В.Б. Долго-Сабунов, В.А. Башарин, Е.Ю. Бонитенко, Н.В. Лапина // Биомед. журн. 2010. Т.11. С.611–634. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom11/art052pdf.phtml>
2. Колосов В.П. Профилактика неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 40 с.
3. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Пригорнев В.Б. Состояние и перспективы развития пульмонологической помощи населению на территории Дальневосточного федерального округа // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. Вып.27. С.7–8.
4. Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю., Нарышкина С.В. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов). Благовещенск, 2012. 124 с.
5. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков, П.Ф. Кику, Е.В. Полянская. Владивосток: Дальнаука, 2013. 220 с.
6. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Амурской области, проблемы и пути решения / В.П. Колосов, О.П. Курганова, Н.Л. Тезиков, М.П. Гулевич, Л.Г. Манаков, О.Е. Троценко, А.А. Перепелица, И.И. Павлова, Е.Н. Бурдинская, Н.А. Липская // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып.53. С.8–17.
7. Особенности внебольничных пневмоний в Дальневосточном регионе / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина, О.П. Коротич, В.П. Колосов, Г.С. Налимова // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып.21. С.14–18.
8. Лебедев О.А., Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. Свободнорадикальный статус неокортекса белых крыс и его модификация экзогенными производными тестостерона // Дальневост. мед. журн. 2011. №4. С.95–99.
9. Нарциссов Р.П. Применение паранитротетразо-

лия фиолетового для количественного цитохимического определения дегидрогеназ лимфоцитов человека // Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1969. №5. С.85–91.

10. Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю., Сухоруков В.С. Энергодефицитные состояния как фактор риска осложненного течения пневмоний у детей первого года жизни // Здоровье ребенка. 2009. №5(20). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11323>

11. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий / Г.А. Фрелих, Н.Ю.Поломеева, А.С.Васильев, В.В.Удут // Сибирский мед. журн. 2013. Т.28, № 3. С.7–13.

12. Царегородцев А.Д. Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей. М.: Медицина, 2006. 87 с.

13. Шабельникова Е.И. Морфофункциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 28 с.

14. Dominy J.E., Puigserver P. Mitochondrial biogenesis through activation of nuclear signaling proteins // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2013. Vol.5, №7. pii: a015008. doi: 10.1101/cshperspect.a015008.

15. Hill B.G. Recent advances in mitochondrial research // Circ. Res. 2013. Vol.113, №12. P.107–110.

16. Ly J.D., Grubb D.R., Lawen A. The mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi_m$) in apoptosis; an update // Apoptosis. 2003. Vol. 8, №2. P.115–128.

17. Mailloux R.J., Jin X., Willmore W.G. Redox regulation of mitochondrial function with emphasis on cysteine oxidation reactions // Redox Biol. 2013. №2. P.123–139.

18. Modulation of mitochondrial functions by the indirect antioxidant sulforaphane: a seemingly contradictory dual role and an integrative hypothesis / M.Negrette-Guzmán [et al.] // Free Radic. Biol. Med. 2013. Vol.65. P.1078–1089.

19. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse / P.T.Schumacker [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2014. Vol.306, №11. P.962–974.

20. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches // Curr. Pharm. Des. 2014. Vol.20, №35. P.5507–5509.

21. Altered Mitochondrial Membrane Potential, Mass, and Morphology in the Mononuclear Cells of Humans with Type 2 Diabetes / M.E.Widlansky [et al.] // Transl. Res. 2010. Vol.156, №1. P.15–25.

REFERENCES

1. Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Basharin V.A., Bonitenko E.Yu., Lapina N.V. Biomeditsinskiy zhurnal 2010; 11:611–634. Available at: www.medline.ru/public/art/tom11/art052pdf.phtml (in russian).

2. Kolosov V.P. The prevention of non-specific pulmonary diseases in the non-urban area of the Far-Eastern region: abstract of PhD thesis (Med. Sci.). Moscow; 1991

(in russian).

3. Kolosov V.P., Manakov L.G., Prigornev V.B. Condition and prospects of development of pulmonological care in territory of Far East Federal District. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2007; 27:7–8 (in russian).

4. Kolosov V.P., Kochegarova E.Yu., Naryshkina S.V. Community-acquired pneumonia (clinical course, predicting outcomes). Blagoveshchensk; 2012 (in russian).

5. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. Respiratory diseases in the Far East of Russia: epidemiologic and social-hygienic aspects. Vladivostok: Dal'nauka; 2013 (in russian).

6. Kolosov V.P., Kurganova O.P., Tezikov N.L., Gulevich M.P., Manakov L.G., Trotsenko O.E., Perepelitsa A.A., Pavlova I.I., Burdinskaya E.N., Lipskaya N.A. Epidemiologic features of community-acquired pneumonias in the Amur region, the problems of their solution. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2014; 53:8–17 (in russian).

7. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Korotich O.P., Kolosov V.P., Nalimova G.S. Out-patient pneumonia peculiarities in the Far Eastern region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2005; 21:14–18 (in russian).

8. Lebedko O.A., Ryzhavsii B.Ya., Zadornaya O.V. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2011; 4:95–99 (in russian).

9. Nartsissov R.P. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii* 1969; 5:85–91 (in russian).

10. Senatorova A.S., Kondratova I.Yu. Sukhorukov V.S. *Zdorov'e rebenka* 2009; 5(20). Available at: www.mif-ua.com/archive/article/11323 (in russian).

11. Frelikh G.A., Polomeeva N.Yu., Vasil'ev A.S., Uдут V.V. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2013; 28(3):7–13 (in russian).

12. Tsaregorodtsev A.D. Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S. Correction of metabolic disorders in different pathological conditions in children. Moscow: Meditsina; 2006 (in russian).

13. Shabel'nikova E.I. Morphofunctional characteristic of mitochondrial lymphocytes in children with different form of energy deficit: abstract of PhD thesis (Med. Sci.). Moscow; 2005 (in russian).

14. Dominy J.E., Puigserver P. Mitochondrial biogenesis through activation of nuclear signaling proteins. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013; 5(7). pii: a015008. doi: 10.1101/cshperspect.a015008.

15. Hill B.G. Recent advances in mitochondrial research. *Circ. Res.* 2013; 113(12):e107–110.

16. Ly J.D., Grubb D.R., Lawen A. The mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi_m$) in apoptosis; an update. *Apoptosis* 2003; 8(2):115–128.

17. Mailloux R.J., Jin X., Willmore W.G. Redox regulation of mitochondrial function with emphasis on cysteine oxidation reactions. *Redox Biol.* 2013; 2:123–139.

18. Negrette-Guzmán M., Huerta-Yepez S., Tapia E., Pedraza-Chaverri J. Modulation of mitochondrial functions by the indirect antioxidant sulforaphane: a seemingly con-

tradictory dual role and an integrative hypothesis. *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 65:1078–1089.

19. Schumacker P.T., Gillespie M.N., Nakahira K., Choi A.M., Crouser E.D., Piantadosi C.A., Bhattacharya J. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse. *Am. J Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2014; 306(11):L962–974.

20. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacolog-

ical approaches. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20(35):5507–5509.

21. Widlansky M.E., Wang J., Shenouda S.M., Hagen T.M., Smith A.R., Kizhakekuttu T.J., Kluge M.A., Weihrauch D., Guttermann D.D., Vita J.A. Altered Mitochondrial Membrane Potential, Mass, and Morphology in the Mononuclear Cells of Humans with Type 2 Diabetes. *Transl. Res.* 2010; 156(1):15–25.

Поступила 03.08.2015

Контактная информация

Людмила Алексеевна Ли,

очный аспирант,

НИИ охраны материнства и детства,

680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1.

E-mail: iomid@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Lyudmila A. Li,

MD, Postgraduate student,

Research Institute of Maternity and Childhood Protection,

49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.

E-mail: iomid@yandex.ru