

Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Булатов В.П.,  
Ослопов В.Н., Газиев А.Р., Вахитова Л.Ф.

**Мембранные и метаболические механизмы  
в патогенезе заболеваний органов дыхания у детей**

Монография

Казань, 2018

**УДК 616.24 616.2**

**ББК 57.3**

Печатается по решению  
Центральной проблемной комиссии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Центрального координационно-методического совета  
Казанского Федерального университета  
Министерства образования и науки Российской Федерации

**Авторы:**

Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Булатов В.П.,  
Ослопов В.Н., Газиев А.Р., Вахитова Л.Ф.

**Рецензенты:**

Садовникова И.В. – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Маланичева Т.Г. – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Мембранные и метаболические механизмы в патогенезе заболеваний органов дыхания у детей: Монография / Х.М. Вахитов [и др.]. –2-е изд., исправл. и доп. – Казань: ИД «МедДоК», 2018 – 144 с.

ISBN 978-5-6041095-3-3

Монография посвящена изучению метаболических нарушений и их маркеров при респираторной патологии у детей и рассчитана на врачей педиатров, терапевтов и физиологов.

Издание второе, переработанное и дополненное.

© Коллектив авторов, 2018

ISBN 978-5-6041095-3-3

© ООО «Издательский дом «МедДоК», 2018

## Оглавление

Список сокращений .....	4
Введение .....	6
<b>ГЛАВА 1.</b> Респираторные заболевания у детей: этиология, эпидемиология, социальные аспекты (современные представления).....	8
<b>ГЛАВА 2.</b> Дислипидемии в патогенезе респираторной патологии.....	12
<b>ГЛАВА 3.</b> Роль липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии бронхо-легочного воспаления .....	23
<b>ГЛАВА 4.</b> Некоторые показатели основного обмена при респираторной патологии у детей.....	29
<b>ГЛАВА 5.</b> Динамика показателей липопероксидации и антиокислительной защиты при необструктивных бронхитах и внебольничных пневмониях у детей.....	42
<b>ГЛАВА 6.</b> Роль цитокинов в регуляции метаболизма при респираторной патологии у детей.....	51
<b>ГЛАВА 7.</b> Про- и противовоспалительные цитокины при внебольничных пневмониях и необструктивных бронхитах у детей .....	63
<b>ГЛАВА 8.</b> Проницаемость клеточной мембраны как маркер метаболических нарушений при различных патологических состояниях.....	74
<b>ГЛАВА 9.</b> Скорость натрий-литиевого противотранспорта при респираторной патологии у детей.....	79
Заключение.....	89
Список литературы .....	95

## Список сокращений:

АОА – антиокислительная активность  
АСаТ – аспартаминотрансфераза  
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота  
АЛаТ – аланинаминотрасфераза  
АОЗ – антиоксидантная защита  
АФК – активные формы кислорода  
БА – бронхиальная астма  
БОС – бронхообструктивный синдром  
ГГС – гипертензионно-гидроцефальный синдром  
ГП – гидроперекиси  
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза  
ДН – дыхательная недостаточность  
ЖК – жирные кислоты  
ЗВУР – задержка внутриутробного развития  
ИАП – ингибитор активации плазминогена  
ИА – индекс атерогенности  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИЛ – интерлейкин  
ИФЛ – иммунофлюоресценция  
ЛП – липопротеиды  
ЛПС – липополисахариды  
ЛИИ – лейкоцитарный индекс инфицирования  
МДА – малоновый диальдегид  
МУМТ – максимальная убыль массы тела  
ОБ – острый бронхит  
ОГДП – острая гнойно-деструктивная пневмония  
ОЛ – общие липиды  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОРЗ – острые респираторные заболевания  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
РБ – рецидивирующий бронхит

РОБ – рецидивирующий обструктивный бронхит  
СК – сиаловые кислоты  
СРБ – С-реактивный белок  
СРО – свободнорадикальное окисление  
ТБК – тиобарбитуровая кислота  
ТГ – триглицериды  
ФНО (TNF) – фактор некроза опухоли  
ФС – фосфотидилсерин  
ФЭА – фосфотидилэтанолламин  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХС – холестерин общий  
ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности  
ХСЛПОНП - холестерин липопротеидов очень низкой плотности  
ЦП – церулоплазмин  
цАМФ – циклоаденозинмонофосфат  
ЧБД – часто болеющие дети  
LIF – лейкемия-ингибирующий фактор  
IFN – интерферон  
NAP – фактор аттракции нейтрофилов  
В<sub>i</sub> – билирубин  
mkM Li/л.кл./час – микромоль Li на литр клеток (эритроцитов) в час  
PAF – фактор активации тромбоцитов  
NCEP – Национальная образовательная программа по оценке  
холестерина (США)  
Na<sup>+</sup> - Li<sup>+</sup> (НЛПТ)– натрий-литиевый (противотранспорт)

## Введение

Респираторная патология доминирует в структуре общей заболеваемости во все возрастные периоды (Ершов Ф.И., 2001; Учайкин В.Ф., 2003; Лыткина И.Н., 2004; Шарапова О.В., 2004; Баранов А.А. и соавт., 2005; Таточенко В.К., 2008; Баранов А.А. и соавт., 2012; ВОЗ 2016). Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени заболевания органов дыхания у детей остаются сложной и многогранной проблемой и многие механизмы ее формирования и развития полностью не раскрыты (Андрианова Е.Н. и соавт., 2009, Баранов А.А. и соавт., 2010; Ключников С.О., 2011; Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации, 2015). Актуальной задачей современной педиатрии является изучение не только этиологических, но и целого каскада патогенетических механизмов, которые связаны, в частности, с нереспираторной функцией легких (Костина В.В., 2002; Бойцова Е.В., 2003; Матейко Г.Б. и др. 2015). Это позволит в дальнейшем раскрыть все грани респираторной патологии и ее комплексное влияние на макроорганизм (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., 2015).

Сложность, многообразие, взаимозависимость патогенетических механизмов легочного воспаления обуславливают дальнейший поиск биомаркеров, определяющих развитие базовых реакций иммунного ответа и опосредующих метаболические нарушения (Геппе Н.А. и др., 2015, Галимова Л.Ф. и др, 2017). Важную роль во взаимосвязи между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом осуществляют цитокины (Маланичева Т.Г. и др, 2017). Одним из ведущих механизмов развития бронхолегочного воспаления является нарушение взаимодействия иммунной системы и липидного метаболизма, при этом липопротеиды оказывают регуляторные эффекты на иммунный ответ, метаболизм клеток системы иммунитета и неспецифическую устойчивость к патогенам.

Расширение представлений о взаимосвязи иммунных и метаболических нарушений при воспалительных заболеваниях легких у детей остается актуальной задачей современной педиатрии (Маланичева Т.Г. и др., 2016). Дальнейшее изучение клинических аспектов данной проблемы имеет и практическое значение, поскольку

состояние интерлейкинового статуса и процессы липопероксидации могут во многом повлиять на сроки выздоровления, а в дальнейшем и на восстановительный период при патологии органов дыхания у детей.

Мало изученным при воспалительной патологии вообще и бронхолегочной системы у детей в частности, остается состояние ион-транспортных систем клеточных мембран, изменение функции которых является чувствительным индикатором целого ряда заболеваний (Постнов Ю.В., 2000; Бутусова В.Н., 2007; Ослопов В.Н., 2014).

Интеграция исследований уровней цитокинов, параметров липидного обмена, процессов пероксидации, показателей транс-мембранного ионотранспорта поможет расширить существующее представление об их важной роли в патогенезе развития бронхо-легочных заболеваний в детском возрасте.

Все вышеизложенное явилось обоснованием к проведению комплексных исследований для выяснения общих закономерностей метаболических нарушений, динамики уровня интерлейкинов и поиска маркеров данных изменений при патологии органов дыхания в детском возрасте с целью дальнейшей оптимизации лечебных и реабилитационных мероприятий (Пикуза О.И. и соавт, 2017).

# ГЛАВА 1

## **Респираторные заболевания у детей: этиология, эпидемиология, социальные аспекты (современные представления)**

Причины развития и диагностика респираторной патологии у детей являются актуальными задачами современной педиатрии. Ежегодно в РФ регистрируется до 50 млн. случаев инфекционных болезней, более 90% из которых приходится на респираторные инфекции. Проблема респираторных заболеваний является особо актуальной в педиатрии не только в связи с их широкой распространенностью, но и большим риском развития осложненных и хронических форм (Новикова А.В., 1996; Зыятдинов К.Ш., 1999; Ильина Е.С., 2002; Шамсияров Н.Н., 2003; Тарасова И.В., 2006; Таточенко В.К., 2008; Шайгарданова Ч.Х., Хамитова Р.Я., 2008; Чучалин А.Г., 2011, Вафин А.Ю. и др., 2016). По данным серии работ, выполненных под эгидой ВОЗ, дети раннего возраста в среднем переносят до 5-8 острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в год (Hall С.В., 2000). В сельской местности дети болеют реже, тогда как в городах частота ОРЗ может достигать 10-12 эпизодов на протяжении года (Козлова Л.В., 2003; Казанцева М.Е., 2004; Шуляк Г.А., 2005; Рефат Алобид, 2007). Эти данные отражены в итоговом заключении Коллегии Минздрава РФ о Всероссийской диспансеризации детей в 2003 и 2009г. Возможно, высокая заболеваемость связана со снижением иммунного статуса, неблагоприятным воздействием ксенобиотиков на организм ребенка, нерациональным питанием и рядом других факторов (Степанова Н.В., 2008).

Социально-гигиеническая значимость проблемы определяется не только высокой распространенностью, но и отрицательным влиянием частых респираторных заболеваний на показатели здоровья детей (морфо-функциональное состояние органов и систем организма и физическое развитие), являясь одним из факторов риска формирования хронического воспалительного процесса, развития пневмоний, бронхиальной астмы и других тяжелых заболеваний бронхолегочного аппарата (Ишмурзин Г.П., 2016). Частые респиратор-



торные инфекции приводят к нарушению и нервно-психического развития детей, формированию невротических реакций, а ограничение возможности общения со сверстниками – к социальной дезадаптации (Полунина Н.В., 2013). Все это приобретает значимость и в экономическом аспекте, так как лекарственное обеспечение больных детей с данной патологией связано со значительными материальными затратами (Новиков П.Д., 2001; Журавлева И.В., 2002; Камаев И. А., 2005; Рогозина В.Н., 2007; Артемова С.Ю., 2008). Прямые и косвенные расходы на лечение и уход за детьми с частыми ОРИ наносят существенный экономический ущерб не только семье ребенка, но и бюджету страны в целом (Баур К., 2014). Так, например, по данным медицинской статистики Санкт-Петербурга, заболеваемость детского населения города болезнями органов дыхания за последний десятилетний период наблюдения имеет тенденцию к увеличению. Только в 2007 году респираторная патология зарегистрирована у 817266 человек (показатель заболеваемости 14,9 на 100 000 среднегодового детского населения). Причем до 80% из них составляют респираторные болезни инфекционной этиологии. Экономический анализ, проведенный отечественными экспертами, показал, что ущерб государству, наносимый только одним случаем респираторной инфекции в 2007 году составлял от 3000 до 5000 рублей. Таким образом, экономические потери только в г. Санкт-Петербурге лишь от респираторных болезней детского населения составляли ежегодно миллиарды рублей (более 74 млн. долларов США). В последние годы отмечается четкая тенденция к увеличению материальных потерь. Так по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, экономический ущерб бюджету г.Москвы от одного случая ОРИ в 2010 г. в среднем составил 10,2 тыс. руб., от 1 случая заболевания гриппом – 17-21 тыс. руб. При этом экономические затраты на каждого заболевшего, включающие в себя стоимость базового набора медикаментов, колеблются в пределах от 450 до 3 тыс. руб.

В последние годы отмечена трансформация течения респираторных инфекций за счет существенного снижения количества фатальных и тяжелых форм болезни, на фоне нарастания числа больных с вялотекущими, затяжными, рецидивирующими вариантами течения бронхолегочных процессов с частичной эрадикацией возбудителя, с отсутствием полного клинико-иммунологического и рентгенологического завершения воспалительного процесса

(Борисова А.Н., Сепиашвилли Р.И., 2004; Нестеренко З.В., 2008; Pneumonia, News bulletin/ WHO, 2016).

Такие пациенты в дальнейшем пополняют группу часто болеющих детей, которая, по данным разных авторов, составляет от 20 до 65 % детской популяции и имеет свои особенности течения, лечения и реабилитации после перенесенного заболевания (Коровина Н.А и соавт., 2001; Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., 2002; Сорока Н.Д., 2008; Розанова С.Н. и соавт., 2008; Пикуза О.И. и соавт., 2017). При допустимой частоте ОРВИ у детей формируется адаптивный иммунитет, однако слишком частые респираторные заболевания не проходят для ребенка бесследно. У ЧБД в подростковом возрасте чаще развиваются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сосудистые дистонии; выше риск заболевания ревматизмом, гломерулонефритом и другими болезнями, нередко приводящими к инвалидизации. Рядом авторов указывается на наличие признаков вторичной иммунологической недостаточности при внебольничной пневмонии и другой патологии органов дыхания, при этом качественная характеристика иммунного дисбаланса имеет определенные различия и зависит не только от иммунологического статуса пациента, но и от целого ряда других факторов (Аверьянов А.В., 2006; Невзорова В.А. и соавт., 2008; Невзорова В.А., 2008; Розанова С.Н., 2008; Джумагазиев А.А., 2016).

У больных с хронической и рецидивирующей патологией дыхательных путей чаще зафиксировано отягощение неблагоприятными факторами социального и медико-биологического анамнеза, а именно: тяжелое течение родов (до 31%), беременности (до 70%), наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям (до 60%), высокая частота сенсибилизации к неинфекционным аллергенам, изменение уровней CD 3, CD 4, CD 8, CD 19 и снижение иммуноглобулинов J и A (Boyton R.J. et al., 2002; Злодеева Е.А. и соавт., 2008; Пальмова Л.Ю. и соавт. 2016). Имеются данные, свидетельствующие о наличии дисфункции T-клеточного звена иммунитета и нарушении факторов неспецифической защиты при хроническом бронхите, что характеризует с одной стороны напряжение защитной системы, а с другой – тенденцию к истощению резервных механизмов, что и обуславливает частые рецидивы и затяжное течение обострений хронического бронхита (Байгенжин А.К. и соавт., 2008).

Этиологически значимыми возбудителями воспалительных заболеваний дыхательных путей могут быть вирусы, бактерии, грибы (Артамонов Р.Г., 2000; Хаитов Р.М., 2003; Букреева Е.Б., 2004; Фаустова М.Е., Яковлева Н.В., 2004; Чучалин А.А. 2014, 2016). Как известно из литературных источников, наряду с вирусами значительную этиологическую роль в инициации эпизодов респираторной инфекции играют бактерии, которые могут вызывать как само заболевание, так и развитие его осложненных форм (Henry R.L., 2002; Шмелев Е.И., 2004;).

Из многочисленных исследований известно, что основную роль в этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей играют такие микроорганизмы как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (Chodosh S. et al., 1998; Akikuza J.D. et al., 2001; Лютов Н.Г., 2001; Учайкин В.Ф., 2001; Учайкин В.Ф., 2002; Bush A., et al., 2002; Henry R.L., 2002; Букреева Е.Б., 2004; Sun K. et al., 2004; Учайкин В.Ф., 2004). Кроме того ряд исследователей считает, что инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей вызываются не только патогенными, а в большей степени также и условно-патогенными микроорганизмами (Васильев В.Н., 1994; Полевщиков А.В. и соавт., 2000; Дворецкий Л.И., 2001; Пикуза О.И., Самороднова Е.А., 2002; Вавилова В.П., 2003). Болезни органов дыхания у детей представляют все возрастающую из года в год медицинскую и социальную проблему, которая требует совершенствования имеющихся и внедрения новых подходов к их диагностике, лечению и профилактике (Джумагазиев А.А., 2016). При этом большое значение придается исследованиям, позволяющим раскрыть новые механизмы формирования и течения бронхо-легочной патологии.

## ГЛАВА 2

### Дислипидемии в патогенезе респираторной патологии

Важное значение при бронхолегочной патологии принадлежит изучению не только этиологических, но и комплекса патогенетических механизмов, посредством которых реализуются эффекты воспалительного процесса (Nelson S. et al., 1995; Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Земсков А.М. и соавт., 2004; Гепархоева З.М. и соавт., 2015, 2016). Патогенетической основой респираторных заболеваний является снижение иммунологической реактивности организма. Изменения при этом неспецифичны, разнонаправлены и могут затрагивать все звенья иммунитета (Белевский А.С., 2014).

Сдвиги в иммунной системе зависят от преморбидного фона, фазы воспалительного процесса (активный период, фаза стихания или репарации), сопутствующей патологии (хронические очаги инфекции в носоглотке, аллергия, соматические заболевания и др.) и других факторов (Савенкова Н.Д. и соавт., 2014). В основе снижения противoinфекционной резистентности детей лежат транзитные, функциональные изменения иммунной системы, а не стабильные нарушения тех или иных ее компонентов (Кондратьева Е.И. и др., 2013).

В данном аспекте исследуются факторы местной защиты, функциональной активности нейтрофилов и гуморального иммунитета (Закиров И.И., 2007; Маланичева Т.Г., 2017). Выявлено, что, несмотря на разную клиническую картину, функциональный статус нейтрофилов и выраженность процессов окислительной модификации белков эритроцитов и плазмы крови формировались вне зависимости от протяженности инфильтрата легочной ткани (сегментарного и полисегментарного) (Жаворонок Т.В. и соавт., 2008). Особо следует при этом отметить взаимодействие компенсаторно-приспособительных реакций и защитных механизмов, представляющих систему фагоцитоза и различных параметров гомеостаза (Делян В.Ю., 1998; Добряк Т.А., 2000; Долгушин И.И., Бухарин О.В., 2001; Жирнов В.А., 2008).

Многофакторным анализом подтверждены взаимосвязи липидного, углеводного и белкового метаболизма при различных

патологических состояниях, в том числе и при инфекционно-воспалительных заболеваниях (Пикуза О.И., 2007; Kleeman R. et al., 2008; Чарикова Е.И., Шутов А.М., 2008; Матвеева С.А., 2008; Татенкулова С.Н. и соавт., 2009, Савенкова Н.Д. и соавт., 2014).

Сывороточные липопротеиды являются центральным звеном в обмене липидов у человека и животных. Изучение различных аспектов липидного обмена остается актуальной проблемой в экспериментальной и практической медицине (Литинская О.А. и соавт., 2008; Николаева А.В. и соавт., 2008; Садыкова Д.И. и соавт., 2017).

Достаточно хорошо изученными на настоящий момент являются нарушения липидного обмена не только при атеросклерозе, но и при болезнях печени, эндокринной патологии у взрослых (Климов А.Н., 1995; Жданов В.С. и соавт., 2002; Туркина Т.И. и соавт., 2006; Константинов Д.Ю., 2007; Титов В.Н., 2008).

Данные о возрастных нормативах и патологических значениях показателей липидного обмена для детей и подростков в научной литературе значительно варьируют (Баранов А.А., 2006; Кильдиярова Р.Р., 2008; Володин Н.Н., 2009). В классификации значений содержания общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) у детей и подростков 2-19 лет в соответствии с рекомендациями экспертов National Cholesterol Education Program (NCEP) представлена градация, в соответствии с которой уровень ХС в 200 мг% и более рассматривается как высокий, 170-199 мг% – как пограничный, ниже 170 мг% – как желательный. За желательный уровень ХСЛПНП приняты значения ниже 110 мг%, за пограничный – 110-129 мг% и за высокий – 130 мг% и выше. Низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) у детей и подростков аналогичен взрослым (менее 35 мг%). Что касается содержания триглицеридов (ТГ), то их значение для детей и подростков считается значительно повышенным при показателе 150 мг% и выше. За умеренно повышенный уровень ТГ принимают значения 120 мг% у мальчиков и 130 мг% у девочек.

В отечественной литературе приводятся данные о среднем содержании липидов плазмы крови у детей с нормолипидемией. Популяционные исследования, проведенные в ряде городов показали неоднозначную трактовку нормативных значений. Так при изучении распространенности дислипидемий среди детей и подростков в городе

Санкт-Петербурге (Васина В.И. и соавт., 1999) в качестве нормативных показателей для мальчиков принимался уровень ХС от 136,5 до 161,5 мг/дл, ТГ – 42,7-58,2 мг/дл, ХСЛПВП – 48,8-53,4 мг/дл, ХСЛПНП – 76,9-96,9 мг/дл, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) – 8,0-11,5 мг/дл. У девочек соответственно показатель ХС – 154,6-166,1 мг/дл, ТГ – 51,8-70,0 мг/дл, ХСЛПВП – 50,7-55,7 мг/дл, ХСЛПНП – 91,9-99,2 мг/дл, ХСЛПОНП – 10,0-13,4 мг/дл. В то же время по данным исследования, проведенного у детей г. Таллина (О.И. Волож с соавт. в 1999 году), нормальный уровень ХС составлял 179-188 мг%, ТГ – 57-65 мг%, ХСЛПВП – 49-55 мг%, ХСЛПНП – 118-121 мг%. В некоторых отечественных исследованиях делаются попытки дифференцированного подхода в изучении дислипидемий в зависимости от отягощенной по атеросклерозу наследственности (Мурашко Е.В., Леонтьев С.Г., 1996; Леонтьева И.Н., 2017).

Необходимо отметить, что большинство зарубежных и отечественных исследователей для выявления дислипидемий у детей и подростков используют нормативную шкалу NCEP, так как она позволяет наиболее четко определять степень прогностической значимости тех или иных сдвигов в уровне липидов плазмы крови.

Рядом авторов выявлены изменения липидного обмена у детей с эндокринными нарушениями, в частности, с изменениями функции вилочковой железы, при ожирении и метаболическом синдроме (Ваганов П.Д. и соавт., 2001; Полищук А.В., 2001; Ваганов П.Д. и соавт., 2004; Якунова А.Д. и соавт. 2006; Козлова Л.В., 2008; Сусеков А.В., 2016).

Имеются многочисленные исследования по изучению дислипидемий у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, почек, при артериальной гипертензии (Мажуль Л.М. и соавт., 1990; Вялкова А.А. и соавт., 2006; Мелитицкая А.В. и соавт., 2007; Карян Г.Л., 2008; Грамнацкий М.И. и соавт., 2008; Ежов М.В. и соавт, 2017).

Выявлено, что в основе развития выраженной гиперхолестеринемии в большинстве случаев лежат генетические изменения, среди которых моногенная патология занимает довольно большую часть и описана как семейная гиперхолестеринемия, в частности, обусловленная мутацией гена АРОВ (Горбанев Е.А., 2008; Мешков А.Н. и соавт., 2008; Демина Е.П. и соавт., 2008; Ильин М.В. и соавт., 2008; Карпов Ю.А., 2015).

Существуют доказательства взаимосвязи малой массы тела при рождении у детей с последующим риском нарушения липидного обмена (Филиппов Г.П. и соавт., 2006; Андреев А.А., 2007; Казанцева И.А., 2008). Показано также, что у детей, перенесших перинатальную гипоксию, снижается уровень холестерина при одновременном повышении уровня триглицеридов, что, возможно, связано с гипоксическим нарушением холестеринсинтезирующей функции печени и со снижением  $\beta$ -окисления жирных кислот (Вахитова Л.Ф., 2004). Однако, работы по изучению дислиппротеидемий, сопровождающих заболевания органов дыхания или другие воспалительные болезни у детей оказались малочисленными (Волкова М.П., 1989; Кузьмин С.Ю., 1990; Ослопов В.Н. и соавт., 2007; Вахитов Х.М., 2010).

В ряде работ указывается на возможность патогенетической связи между бронхолёгочным воспалением и транспортными формами липидов у взрослых пациентов (Лизенко М.В. и соавт., 1998; Каратаева Л.А. и соавт., 2008).

В качестве одного из основных факторов в патогенезе пневмоний обсуждается активизация перекисного окисления липидов, выделение свободных радикалов, дестабилизирующих лизосомы и повреждающих легочную паренхиму (Латфуллин И.А. и соавт., 2008). Однако, эти данные не позволяют составить чёткое представление о реализации подобных изменений в каскаде патогенетических механизмов с учетом преморбидного фона и особенностей индивидуальной реакции больных. Частота патологических гиперлиппротеидемий, чаще II б и IV типов, может достигать у больных с патологией органов дыхания 41,5% (Ботвиньева В.В. и соавт., 2002). В частности, у больных неспецифическими заболеваниями органов дыхания или туберкулёзом резко увеличиваются фракции и промежуточные формы ЛП очень низкой и низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) в крови и отмечается тенденция к уменьшению этих сдвигов в период затихания воспалительного процесса. У больных пневмонией в разгар заболевания снижается уровень холестерина, сопровождающийся одновременным увеличением содержания лецитина и  $\alpha$ -липопротеидов и уменьшением  $\beta$ -липопротеидов (Искандарова С.Д., 1970). Ряд авторов считают, что как эндогенно синтезированный холестерин, так и экзогенно поступающий в организм, может использоваться для нового биосинтеза мембран клеток (Cuthbert J.A et al., 1987). Опубликована

информация, что среди ЛПНП сыворотки крови имеются ЛПНП-ингибиторы, обладающие иммунорегуляторными свойствами, в том числе подавляющие пролиферацию лимфоцитов, вызванную антигенами (Cuthbert J.A. et al., 1986). Некоторые исследователи находят косвенные подтверждения существования подклассов липопротеинов, которые обладают ингибирующим действием на пролиферативную активность лимфоцитов (Карпов Р.С. и соавт., 1990). Полагают, что супрессорный эффект липопротеинов может быть связан с соотношением Т-лимфоцитов и макрофагов. Кроме того, не исключается, что моноциты секретируют растворимый фактор, который влияет на пролиферацию лимфоцитов (Okano Y. et al., 1985). В экспериментальных работах показано, что мембраны иммунокомпетентных клеток служат мишенью действия иммуномодуляторов и ЛПНП (Merritt M.V. et al., 1982). Получены данные о том, что в сыворотке крови пожилых людей, содержащей повышенные уровни ТГ, ХС, ЛПНП, ЛПОНП, дозозависимо ингибировали ИЛ-2-зависимую пролиферацию (Ohtsuka Y. et al., 1990). Целый ряд данных подтверждает различия в состоянии системы иммунитета у лиц с гипо- и гиперхолестеринемией. В частности, у лиц с более низким содержанием ХС было достоверно ниже количество лимфоцитов периферической крови и общих Т-лимфоцитов (Muldoon M.F. et al., 1997). При обследовании детей получены сходные результаты: так у детей, получавших гипохолестериновую диету в течение 6 месяцев, на фоне значительного снижения ХС сыворотки крови достоверно снижался уровень Т-лимфоцитов, хотя общее число лимфоцитов было в пределах нормы (Moreno L.A. et al., 1998). По наблюдениям большинства авторов, интенсивность накопления ЛП при заболеваниях легких у взрослых не всегда может быть ассоциирована с атерогенными воздействиями, так как в ряде случаев имеет место несоответствие типов гиперлипопротеидемий. Показано, в частности, при генерализованном атеросклерозе, сахарном диабете фенотипирование ЛП выявляет преимущественную частоту II а и IV типов, тогда как II б тип (наиболее атерогенный) встречается только у 9,8% обследованных (Ионов В.А., 1990). В ранее опубликованных собственных исследованиях нами было показано наличие дислипидемий при острых респираторных заболеваниях и у детей, что также не ассоциируется с отягощенной наследственностью по атеросклерозу (Вахитов Х.М., 2000; Вахитов и др., 2009).



Как считают некоторые исследователи, более высокая результативность в изучении метаболизма липидов при различной патологии, в том числе и патологии органов дыхания, может быть достигнута при комплексном подходе с учётом фенотипирования ЛП как варианта метаболического ответа больного, так как каждый класс ЛП (которые рассматривают как мембраноподобные надмолекулярные комплексы) выполняет строго определённые функции (Вахитов Х.М., 2010). При этом расшифровку причин и механизмов, происходящих превращений в транспортных формах липидов, перспективно исследовать с точки зрения рассмотрения интеграции липопротеидного обмена с клеточными реакциями иммунной системы организма (Каменев В.Ф., Стрельникова И.Л., 2008). Связь эта двусторонняя: с одной стороны возможно влияние ЛП на воспалительный клеточный ответ, а с другой – влияние воспалительного процесса на уровень ЛП. Ряд авторов относят к иммунологическим маркерам атеросклероза показатели иммунитета (иммунные комплексы, антитела к модифицированным окисленным ЛПНП) (Тепляков А.Г. и соавт., 2004). В последние годы сложилось представление о том, что в условиях инфекции, эндотоксемии и системного воспаления увеличение содержания липидов и изменение профиля ЛП в крови имеют стереотипный защитный характер и потому способствуют выживанию организма. Установлено, что у пожилых лиц с уровнем ХС выше 6,5 ммоль/л риск летального исхода при инфекциях снижен на 50% по сравнению с лицами, у которых уровень ХС ниже 5 ммоль/л (Weverling-Rijnsburger A. et al., 1997).

Предполагают, что возрастание резистентности к тяжелой инфекции у лиц с увеличенным содержанием ЛП в определенной мере связано со способностью ЛП повышать продукцию провоспалительных цитокинов. В экспериментальных работах установлено, что высокая резистентность к фатальной инфекции у мышей с врожденным дефицитом рецепторов ЛПНП и выраженной гиперхолестеринемией сочетается с увеличенным в 2–3 раза высвобождением ФНО- $\alpha$  макрофагами (Mohrschladt M.F. et al., 1999).

Кроме того, защитный характер возрастания содержания липидов и ЛП в крови при воспалении связан также с тем, что они уменьшают токсичность липополисахарида, а также являются секвендзерами свободных радикалов и способны угнетать перекисные процессы (Read T. E. et al., 1993).

В основе этих соотношений лежит положение о единстве регуляции воспалительного процесса в системе гуморально-клеточной кооперации в тканях. Так показано, что при хронических бронхитах отмечается увеличение количества ацидофильных и нейтрофильных гранулоцитов в цитограммах бронхо-альвеолярной лаважной жидкости, что отражает активность воспалительного процесса в бронхах. Наряду с этим у детей с рецидивирующим бронхитом отмечается усиление миграции гранулоцитов и снижение количества альвеолярных макрофагов. При этом выявлено снижение способности макрофагов поглощать нейтрофилы в стадии апоптоза, что может усугублять процесс воспаления слизистых оболочек (Pryjma J. et al., 1999; Куделя Л. М., 2002; Скопинцев М.А., 2006).

Установлено, что при развитии острой неосложненной и острой гнойно-деструктивной пневмонии (ОГДП) в мембранах нейтрофилов значительно снижается содержание легко окисляемых фракций фосфолипидов (фосфотидилэтаноламина (ФЭА), фосфотидилсерина (ФС)). В мембранах лимфоцитов, напротив, содержание данных липидов повышается. Это рассматривается исследователями как адаптационная реакция организма по сохранению уровня ФЭА и ФС в лимфоцитах, от которых зависит формирование иммунного ответа. Что касается нейтрофильных гранулоцитов, в основе фагоцитоза которых лежит «дыхательный взрыв», в их функционирование в первую очередь вовлекаются фосфолипиды с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (Королева О.И., 2005). Содержание трудноокисляемых фракций фосфолипидов при развитии как острых, неосложненных пневмоний, так и ОГДП – снижается практически равнозначно (Бакенова Р.А. и соавт., 2008). Это, по мнению исследователей, может свидетельствовать об истощении адаптационно-компенсаторных возможностей организма при вирусно-бактериальной агрессии, так как эти фракции фосфолипидов позволяют сохранить стабильность мембран (Евдокимов В.Н., 2002).

Изменение уровня липопротеидов плазмы крови наблюдается не только при острых инфекциях, но и при поствакцинальных реакциях организма (Учайкин В.Ф. и соавт., 2001; Голубцова О.И., 2007). Однако, длительность дислипидемий при поствакцинальных реакциях ограничивается сроками не более 2-х недель, причем в некоторых случаях сочетается с повышением содержания глюкозы, тогда как после перенесенных инфекций дислипидемии сохраняются более длительно (Федорова Т.С. и соавт., 1992; Вахитов Х.М., 2000).

Выявленные нарушения метаболизма липидов ряд авторов считают типичной реакцией на инфекционный стресс, ссылаясь на аналогичные сдвиги при ОРЗ, и подвергают сомнению существенную роль легких в указанных изменениях, основываясь на работах С.М.Лейтеса о гепато-пульмональной системе (Кондратьев В.Г., 1975). Обсуждается вопрос о липидовысвобождающей способности лейкоцитов у больных пневмониями (Барламов П.Н. и соавт., 2008). Изменения липидного профиля отмечены также у больных бронхиальной астмой, однако в данном случае в качестве возможных причин рассматриваются дистрофические нарушения в паренхиматозных клетках печени, стрессовые нарушения нейрогуморальной регуляции обмена липидов, а также усиление липолитических процессов в выстилающих тканях легких в связи с активацией фосфолипазы А (Петрова В.С., 1994).

У детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких жирнокислотный спектр сыворотки крови характеризуется некоторой разнонаправленностью сдвигов фракций насыщенных жирных кислот, общей тенденцией к росту моноеновых соединений, при относительном дефиците полиеновых жирных кислот. Дисбаланс в соотношении полиненасыщенных жирных кислот обусловлен развитием их относительного дефицита, а именно, отмечено снижение концентраций линоленовой и арахидоновой кислот. В период обострения хронической пневмонии у детей в сыворотке крови выявлялись повышенные уровни фосфотидилизолецитина, а при регрессии клинических симптомов фосфотидилизолецитин снижался до нормативных величин, что рекомендуется использовать в качестве дополнительного маркера активности воспалительного процесса в бронхолегочной ткани (Сорогин В.П., 1973).

Сравнение активности фагоцитарных реакций с уровнем плазменных ЛП у больных с патологией органов дыхания показало, что при нормальном уровне ЛП наблюдаются наиболее низкие показатели лейкоцитоза крови и абсолютного содержания нейтрофилов; напротив, при гиперлиппротеидемиях содержание обеих констант возрастает, максимально при II б типе. Несколько противоречиво звучат данные других авторов о том, что лица с хорошей социальной поддержкой имеют более высокие показатели иммунитета на фоне более низкого уровня сывороточного холестерина (Доценко Э.А. и соавт., 2001). Возможно, эти данные свидетельствуют лишь о частичном регуляторном влиянии пищевого

рациона на состояние системы иммунитета. По-видимому, гиперлипопротеидемия сочетается с перекисным дисбалансом, окислением ненасыщенных и увеличением в мембранах насыщенных жиров, повышением плотности мембран и затруднением мобилизации гранул фермента в клетках, т.е. при гиперлипопротеидемии возможна блокада секреторной дегрануляции и тем самым снижение бактерицидной активности нейтрофильных гранулоцитов (Букреева Е.Б., 2004). Липопротеиды высокой и низкой плотности способны подвергаться также N-гомоцистеинилированию (Фаизова Л.Т. и соавт., 2008).

В то же время отмечено, что у лиц с повышенным содержанием в крови омега-3 полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК) содержится значительно меньше Т-лимфоцитов киллеров, ответственных за клеточный иммунитет, чем у лиц с пониженным содержанием  $\omega$ -3 ПНЖК, что авторами рассматривается как их иммуносупрессивное действие (Резвухин А. И. и соавт., 1998). При блокаде системы мононуклеарных фагоцитов происходит повышение в крови уровня нейтральных жиров и холестерина. Вышеуказанное подтверждается тем, что клеточный ответ нейтрофилов неоднозначен: генерация свободных радикалов происходит немедленно после действия хемотаксических агентов, но между хемотаксисом и генерацией радикалов могут быть и обратные соотношения, а именно при ингибировании выделения супероксида улучшается хемотаксис (Пикуза О.И. и соавт., 2004). Таким образом, при активации свободнорадикальных реакций в нейтрофилах нельзя исключить нарушение их адгезии в тканях, длительную циркуляцию и обусловленный этим лейкоцитоз в сочетании с гиперлипопротеидемией. Ряд авторов рассматривает, как возможный вариант, следующую цепь событий, приводящую к развитию гиперлипидемий при воспалении: стимуляция фагоцитоза – активация кислородного метаболизма – повреждение ферментов эндотелия – снижение активности липолиза – одновременное воздействие на белки и структуры ЛП, нарушение их взаимодействия с ферментами липолиза, нарушение катаболизма ЛП – формирование гиперлипопротеидемии (Талаева Т.В. и соавт., 1997). В итоге не исключено формирование порочного круга: уменьшение фракций ЛПВП снижает их защитные возможности, тем самым ещё более активируя перекисное окисление липидов, при этом нарушаются рецепторные и межклеточные взаимодействия. Однако, судя по литературным

данным, вероятность развития гиперлипопротеидемий не у всех больных определяется сохранностью или истощением индивидуальных антиоксидантных систем, повреждённых различными факторами (Доценко Э.А. и соавт., 2001). Возможно, лейкоцитоз и гиперлипопротеидемии зависимы энергетически: нейтрофилы используют лизолецитин и жирные кислоты для обновления мембран, а скорость обновления мембран отражает состояние их реактивности. Установлено, что большому количеству липидов сыворотки крови соответствует большая их концентрация в нейтрофилах (Карпов Р.С. и соавт., 1990). В условиях гипоксии фагоцитарные клетки теряют способность регулировать собственный липидный состав. Через их мембрану начинают проникать целые молекулы липопротеидов. Протоплазма клеток перегружается липидами и приобретает «пенистый» вид (Суханова Г.А. и соавт., 2001). Таким образом, гиперлипопротеидемия может являться достаточно важным механизмом, определяющим течение и активность воспалительного процесса (Никитина Е.Ю. и соавт., 1998). В данном аспекте представляется интересным взаимодействие обмена жиров, фагоцитоза и цитоскелета при бронхолегочных заболеваниях, хотя результаты некоторых исследований, выполненных по данному направлению, достаточно противоречивы (Юпатов Г.И., 2001; Boyton R.J., 2002; Kido H. et al., 2004). Так имеются сведения, что трофологическая недостаточность у больных ХОБЛ является неблагоприятным прогностическим фактором в течении заболевания, независимым от таких основных маркеров тяжести ХОБЛ, как объем форсированного выдоха за первую секунду или  $PaO_2$ , что в определенной степени объясняется авторами тем, что у больных ХОБЛ установлены повышенные фекальные потери нейтрального жира и жирных кислот с преимущественным нарушением абсорбции жирных кислот, коррелирующих с тяжестью ХОБЛ, а также с частотой нарушений функции желчного пузыря и изменением состава желчи (Акимова Л.А. и соавт., 2008). Выше приведённые механизмы системного нарушения липидного обмена нацеливают на изучение важных патогенетических звеньев заболеваний органов дыхания с учетом патологической сущности гиперлипидемий (Гиляревский С.Р., 2016). Так, ряд исследователей однозначно отмечают при некоторых формах бронхолегочных заболеваний нарушение кислородообеспечения тканей, снижение адаптации к нагрузкам, изменение реологии крови, атерогенные повреждения сосудов (Суркина И.Д. и

соавт., 1999), а также дестабилизацию регулирующей роли транспортных форм липидов в иммунном ответе и, в конечном итоге, развитие иммунодефицита (Накостенко Т.Н., 2007).

Необходимо отметить еще один немаловажный факт: дислипидемии и изменения в перекисном гомеостазе сохраняются у большинства детей достаточно долго после перенесенных бронхолегочных заболеваний (Пикуза О.И. и соавт., 2004). При этом у части детей данные нарушения отмечаются, возможно, и до развития болезни. Таким образом, не исключено, что бронхолегочные заболевания у них развиваются уже на фоне дислипидемических сдвигов, которые можно в этом случае рассматривать как предикторы не только сердечно-сосудистой патологии, но и заболеваний органов дыхания, особенно при сочетании метаболических, иммунных и мембранных нарушений (Вахитов Х.М., 2010).

Безусловно, этиологией острых инфекционных заболеваний органов дыхания являются бактериальные и вирусные агенты, однако, клеточно-метаболические изменения могут служить важным предрасполагающим фактором, который негативно отражается на формировании специфического иммунного ответа (Nuruta G.T. et al., 2000).

Исходя из вышесказанного, следует считать обоснованной своевременную диагностику и рациональную коррекцию метаболических изменений, лежащих в основе профилактики острых респираторных заболеваний (Бобров В.М., 1999; Карякина Е.В. и соавт., 2004).

## ГЛАВА 3

### Роль липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии бронхо-легочного воспаления

По мнению некоторых авторов в формировании и прогрессировании патологического процесса при бронхолегочной патологии немаловажная роль принадлежит не только липопротеидам, но и избыточному количеству различных соединений, накопленных в результате активации процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Ахметвалеева Ю.Н., 2007). У здоровых лиц окислительно-восстановительные процессы являются важной частью любого звена метаболизма и необходимы как для пополнения энергетических потребностей, так и для доставки и утилизации кислорода в тканях (Бегляров Р.О., 2017). ПОЛ влияет на проницаемость мембран для ионов, изменяет активность ряда мембраносвязанных ферментов, благодаря процессам ПОЛ липидный состав клеточных мембран постоянно обновляется (Булгаков В.Г. и соавт., 1988; Дриневский В.П., 1991; Дебейки М. и соавт., 1998; Гиляревский С.Р. и соавт., 2016).

При ряде патологических состояний процессы ПОЛ активируются, что ведет к нарушению структуры мембран, липидного обмена, к токсическому действию на клетки и ткани различных органов (Пикуза А.Х. и соавт., 2007; Исикова Х.В. и соавт., 2008; Мовчан Е.В. и соавт., 2008; Мамамтавришвили Н.Д. и соавт., 2008; Поешкова Е.М., 2014; Гиляревский С.Р. и соавт., 2016; Бегляров Р.О., 2017).

Известно, что инфекционные заболевания органов дыхания сопровождаются накоплением в крови продуктов ПОЛ, что способствует развитию дислипидемии, увеличению числа поврежденных клеток интимы сосудов, повышению агрегации тромбоцитов, ухудшают реологию крови (Овсиенко Е.А., 2000; Дударев В.А. и соавт., 2006; Пикуза О.И. и соавт., 2008). Полученные сведения о сочетанном снижении показателей сывороточного цинка и генерации активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами у детей с рецидивирующим бронхитом, использованы для оценки степени метаболических нарушений в организме ребенка и контроля проводимого лечения (Самороднова Е.А., 2004). При этом активность

процессов ПОЛ увеличивается и в тканях легких, что выявляется при анализе газообразных продуктов в конденсате воздуха (Henry R.L., 2002). Повышенное их содержание установлено методом газовой хроматографии и описано у больных с рецидивирующим бронхитом и пневмонией (Allegra L., 1997). Рядом авторов отмечена роль активации перекисного окисления липидов в нарушении барьерной функции стенки бронхов ввиду повреждения основного фермента микросомального окисления – цитохрома Р-450 (Конторщикова К.Н., 2000; Зенков Н.К. и соавт., 2001). Литературные данные свидетельствуют о связи ПОЛ с накоплением ХС в клетках крови и сосудистой стенке из-за нарушения структуры ЛПНП и ЛПВП (Конюевская А.А., 2011; Плешкова Е.М., 2014). Это, в свою очередь, может привести к нестабильности механизма взаимодействия с клеточной поверхностью и, как следствие, к усилению способности ЛПНП транспортировать холестерин в клеточные мембраны и угнетению холестерин-акцепторной функции ЛПВП, что, в конечном счете, приводит к аккумуляции холестерина в клетках крови и эндотелии сосудов (Варварина Р.Н. и соавт., 1996; Бабаченко И.В. и соавт., 2006; Болотова Н.В. и соавт., 2006).

Возможно, цитотоксичность продуктов ПОЛ связана и с накоплением перекисей липидов в липопротеидах высокой плотности. Наряду с гидроперекисями при ПОЛ образуется целый ряд других соединений: спирты, кетоны, альдегиды и диальдегиды, эпоксиды и др. (Горбань Г.Э. и соавт., 1999).

Образование и накопление этих соединений в биологических мембранах, в основном, и способствует значительному изменению и даже нарушению функции последних. При этом, ввиду высокой биологической активности, наиболее важное значение имеют альдегиды и диальдегиды. Особый интерес представляют ТБК-активные соединения и, в частности, малоновый диальдегид (МДА), как конечный продукт процессов ПОЛ, обладающий высокой токсичностью в отношении мембран клеток (Бабаченко И.В. и соавт., 2006). Достоверно высокие значения МДА определены у больных бронхиальной астмой и пневмонией (в 1,6-3 раза выше) в зависимости от тяжести течения и нозологии, причем на 4-6 дни болезни эти показатели были выше, чем в первые три дня болезни. Параллельно было замечено однонаправленное изменение содержания МДА в плазме и в эритроцитах с острофазными показателями воспаления (сиаловые кислоты, серомукоид, С-реактивный белок, лейкоциты, СОЭ) (Исмаилова М.А., 1989).



Ряд исследователей предлагает использовать нарушения в системе «ПОЛ-антиоксиданты» в качестве ранних маркеров развития сердечно-сосудистых заболеваний (Кушнаренко Н.Н., 2008). Активация ПОЛ в биомембране сопровождается повышением ее проницаемости. Соединениями, ответственными за изменения проницаемости мембран, являются не гидроперекиси (диеновые конъюгаты), а продукты их дальнейшего превращения карбонильной природы (типа МДА) (Ивченко Г.С. и соавт., 2008). Эти соединения снижают поверхностный заряд на биомембране, образуя Шиффовы основания с фосфатидил-этаноломином. Таким образом, определение уровня ТБК – активных соединений дает представление о степени выраженности ПОЛ при целом ряде патологических процессов, в том числе и при бронхолегочном воспалении (Егоров В.Б. и соавт., 2005; Прохорова И.В. и соавт., 2006; Белоусова Е.Г., 2007; Лаврентьева О.В., 2008). Это тем более важно, так как взаимодействие продуктов ПОЛ с белками-ферментами (лактатдегидрогеназа, цитохромоксидаза, трипсин и др.) приводит к их инактивации. В то же время выявлено увеличение активности каталазы у детей с бронхолегочной патологией, что рассматривается как компенсаторно-приспособительная реакция, направленная на поддержание в организме гомеостаза в системе оксиданты-антиоксиданты (Козарезов С.Н. и соавт., 2008).

В неповрежденных клетках и тканях процессу ПОЛ противостоит мощная система антирадикальной (антиоксидантной) защиты, которая в норме обеспечивается энзиматическими антиоксидантными механизмами и эндо- и экзогенными антиоксидантами неферментативной природы, выполняющими функции как обрыва цепи реакций свободнорадикального перекисного окисления или непосредственного разрушения молекул перекиси, так и создания с их участием более компактной мембранной структуры, уменьшающей доступ кислорода к липидам (Артамошина Н.Е. и соавт., 2008; Конющевская А.А., 2011; Плешкова Е.М., 2014). При различных патологических состояниях активация ПОЛ связана с подавлением антиоксидантной защиты, так как АОЗ является составной частью системы противовоспалительной защиты (Алексеев Е.Ю., 2008). Широко представлены данные об исследовании соотношения между показателями свободнорадикального окисления белков и липидов в зависимости от устойчивости к гипоксии (Байбурина Г.А. и соавт., 2017)

При бронхитах и пневмониях антиоксиданты препятствуют деструкции стенки сосудов, а также воздействуют на микро-

циркуляторное звено патогенеза этих заболеваний. К группе антиоксидантов, способствующих обрыву цепи реакций ПОЛ (обычно неферментативной природы), относят жирорастворимые (альфа-токоферол, ретинол, филлохинон) и водорастворимые (аскорбиновую и никотиновую кислоты, рутин, пиридоксин) витамины, серотонин, глутатион, альбумин, тироксин, фосфолипиды, сульфгидрильные соединения, эстрогены, некоторые антибиотики, органические кислоты (лимонная и др.), микроэлементы и другие незаменимые для организма вещества (Мальцев С.В. и соавт., 1994; Лаврова А.Е., 2000; Мальцев С.В. и соавт., 2002; Закирова А.М., 2003).

В частности, обсуждается значение в системе АОЗ белка церулоплазмина (ЦП), впервые описанного в 1948г. (Yang F. et al., 1996; Крайнова Т.А. и соавт., 2003). Оно заключается в транспорте меди для синтеза цитохромоксидазы и других медьсодержащих ферментов, мобилизации сывороточного железа для кроветворения путем окисления его из двухвалентного в трехвалентное состояние. В таком виде железо встраивается в молекулу апотрансферрина и переносится в костный мозг, где происходит синтез гема. Процесс насыщения трансферрина железом осуществляется в присутствии других факторов, тормозящих реакции окисления двухвалентного железа. Эта феррооксидазная функция ЦП чрезвычайно важна, поскольку связана с его антиоксидантными свойствами. ЦП посредством ионов меди связывает кислород, осуществляя четырехэлектронное восстановление кислорода до воды, и в результате этого является «перехватчиком» супероксидных радикалов. Основным источником ЦП в организме является печень, однако, некоторые ткани также способны его вырабатывать. По данным ряда исследований обнаружена экспрессия гена ЦП в лимфоцитах, мононуклеарных клетках селезенки, ткани мозга, бронхов, матки (Klomp L.W. et al., 1996). ЦП был выявлен в клетках на всем протяжении воздухоносных путей и в альвеолах; причем при воспалении его уровень в клетках бронхиального эпителия, особенно крупных бронхов, резко возрастал.

Благодаря высокой феррооксидазной активности ЦП предотвращает неферментативные реакции, дающие начало свободным радикалам и дальнейшему развитию ПОЛ. По данным ряда авторов при физиологической концентрации ЦП ингибирует ПОЛ на 50% (Pan Y. et al, 1996). Рядом исследований показано, что при активации процессов ПОЛ в силу активного воспаления в организме, антиоксидантная защита подавляется, причем уровень ЦП также

уменьшается. Более того, С.С. Жихарев с соавт. (1991) в своих исследованиях выявили, что снижение оксидазной активности ЦП в сыворотке крови является индикатором атопии при БА.

Наряду с понижением ЦП в сыворотке крови, встречаются случаи значительного его повышения. Считается, что гиперцерулоплазминемия носит более позитивный характер, чем его снижение, и свидетельствует о мобилизации защитных сил организма, в то время как многократное снижение уровня ЦП указывает на срыв компенсаторно-приспособительных реакций (Петрова А.В. и соавт., 2008). Повышение активности данного фермента в ходе лечения дает основание для прогнозирования благоприятного исхода болезни (Klomp L.W. et al., 1996). ЦП широко используется многими клиницистами в качестве лекарственного препарата. Основу его составляет ЦП, выделенный из крови человека. Высокая эффективность препарата, особенно при гипоксических состояниях, доказана многочисленными клиническими испытаниями (Pan Y. et al., 1996; Yang F., et al., 1996; Коляденко В.Ф. и соавт., 2001; Крайнова Т.А. и соавт., 2003; Крайнова Т.А. и соавт., 2004; Крайнова Т.А. и соавт., 2005; Котлуков В.К. и соавт., 2006).

К антиоксидантам имеет непосредственное отношение и целый ряд ферментов, катализирующих инактивацию интермедиатов кислорода или разрушение перекисных производных органического и неорганического происхождения. К ферментам антиоксидантного действия относят супероксиддисмутазу, каталазу и пероксидазу, которые довольно широко распространены в организме человека и животных, гетерогенны по своей природе и проявляют ферментативное действие при определенных условиях.

Следует еще раз подчеркнуть, что постоянно протекающие в клеточных мембранах реакции пероксидации способствуют обновлению их липидного состава и поддержанию соответствующей активности всех липидзависимых мембранно-связанных ферментов, к которым относятся практически все ферментные системы организма (Конющевская А.А., 2011; Плешкова Е.М., 2014). Эффективность иммунной реакции определяется также активностью метаболизма иммунокомпетентных клеток, которая в определенной степени зависит от состояния клеточных мембран, а, следовательно, и липопротеинов, входящих в их состав. Избыток холестерина и повышение его содержания в мембране клетки понижает ее жидкостные свойства, метаболическую активность в целом, а также и функционирование рецепторов лимфоцитов (Цигин А.Н. и соавт., 1996; Бутусова В.Н. и соавт., 2005). В механизме нарушения функции

системы иммунитета также большую роль играет состояние клеточных мембран иммунокомпетентных клеток, которые претерпевают патологические изменения в результате активации ПОЛ, накопления холестерина, проявлений трансмембранной асимметрии липидов, дефицита полиеновых кислот и др. (Геннис Р., 1997; Новицкий В.В. и соавт., 2006). Некоторые авторы предполагают, что иммуномодулирующее влияние липопротеинов реализуется путем воздействия на пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов, продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2 (Суркина И.Д. и соавт., 1999). Имеются эпидемиологические доказательства того, что относительная гипохолестеринемия у здоровых лиц связана с повышенной онкологической заболеваемостью и повышенным риском смерти от неатеросклеротических заболеваний (Muldoon M.F. et al., 1997). Высказывается предположение, что липиды плазмы могут предупреждать развитие опухолей (Ducobu J. et al., 2000).

Изменения липидного обмена при воспалении тканеспецифичны. В жировой ткани при воспалении происходит активация липолиза и мобилизация ЖК, которые утилизируются и эстерифицируются в печени, а затем в составе ЛПОНП секретируются в кровь. Некоторые механизмы активации липолиза реализуются на посттранскрипционном уровне за счет роста внутриклеточного цАМФ, фосфорилирования липазы и фосфопротеинов, модифицирующих поверхность липидных включений и повышающих доступность ТГ для гидролиза (Zhang H.H. et al., 2002).

В печени и других тканях бактериальная инфекция или введение провоспалительных цитокинов вызывают резкое повышение синтеза и снижение окисления жирных кислот, что сопровождается ростом активности микросомальной и спадом активности митохондриальной ацетил-КоА-синтазы (Memon R.A. et al., 1998).

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о высокой значимости липидного обмена и ПОЛ в каскаде патогенетических механизмов формирования бронхолегочной патологии. В практическом плане большой интерес представляют сведения о формировании дислипидемий и нарушении гомеостаза уже на доклиническом проявлении бронхолегочных и других заболеваний, что может быть использовано для ранней диагностики и опережающей терапии. В связи с тяжестью клинического течения, частотой осложнений и возможной хронизацией воспалительного процесса возникает необходимость в более глубоком изучении и постоянном усовершенствовании методов, позволяющих судить об активности воспалительного процесса.

## ГЛАВА 4

### Некоторые показатели основного обмена при респираторной патологии у детей

Литературные данные определили и вектор направления собственных исследований. Всего наблюдались 508 детей в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст составил  $10,95 \pm 1,6$  года), которые были разделены на 4 группы. В первой группе – 151 ребенок с различными вариантами внебольничной пневмонии. Вторая группа – 147 детей с острыми и рецидивирующими необструктивными бронхитами. Третью группу составили 102 ребенка, перенесшие бронхит и пневмонию за 3 и более месяцев до момента настоящего обследования. Критерием отбора детей в данную группу послужило то, что смена популяции эритроцитов происходит через 90-120 дней. Это позволяло интерпретировать в дальнейшем результаты исследования скорости натрий-литиевого противотранспорта с позиции генетической обусловленности, так как популяция эритроцитов, подвергаясь инфекционному воздействию, за эти сроки сменялась. 108 условно здоровых детей составили группу контроля (4 группа). Число мальчиков в общей численности обследованных составило 242 человека (48%), а девочек – соответственно 266 человек (52%). Исследованные группы по половозрастному составу были идентичны. Следует отметить, что, согласно нашим данным, по числу негативных анамнестических факторов (отягощенный семейный анамнез, частота сопутствующей патологии и др.) также «лидируют», как и ожидалось, дети с поражением легочной ткани (1 группа), несколько меньшее их количество – у детей 2 и 3 групп. В контрольной группе число неблагоприятных факторов было минимальным.

Для более детального изучения состояния здоровья у части детей, помимо общеклинических, были использованы некоторые специальные методы исследования, которые включали определение биохимических показателей: глюкоза, общий белок, С-реактивный белок (СРБ), сиаловые кислоты (СК), маркеры цитолиза: аланинаминотрансфераза (АЛат), аспартатаминотрансфераза (АСат); маркер холестаза – билирубин (Вi). Забор крови для всех

исследований проводился утром натощак, у части детей показатели исследовались в динамике повторно в конце курса лечения.

**Таблица 4.1.**

*Некоторые биохимические показатели плазмы крови  
у детей исследуемых групп*

показатели группы	Общий белок г/л	Глюкоза ммоль/л	Сиаловые кислоты у.е.	СРБ мг/л	АЛаТ У/л	АСаТ У/л	Билирубин общий мкмоль/л
1 группа	71,4±2,1	3,74±0,6	280,4±16,1*	69,1±2,9*	9,9±1,9	11,9±1,3	14,8±1,2
2 группа	84,1± 3,3	3,91±0,5	194,9±12,1*	23,3±1,7*	17,2±1,8*	15,2±1,5*	18,6±1,2
3 группа	86,8±2,1	4,38±0,4	112,2±14,9	7,8±1,1	13,5±1,2	9,9±0,8	11,2±1,3
Контрольная группа	83,2±2,9	4,53±0,4	61,2±7,2	4,9±0,9	8,8±0,9	6,7±1,7	11,8±0,9

\*  $p < 0,05$  при сравнении с контролем;

Анализ полученных данных показал, что наиболее низкие значения общего белка и глюкозы крови были у детей с пневмониями, что можно объяснить тяжестью течения процесса и интоксикацией, сопровождающейся потерей белка (с мокротой, для пластических процессов) и интенсификацией расхода углеводов на энергетические затраты.

Наиболее высокие показатели СРБ и сиаловых кислот в 1-й и во 2-й группах отражают активность воспалительного процесса при данной патологии, что согласуется с литературными данными, согласно которым уровень СРБ используется как важный диагностический критерий при бронхолегочной патологии. Колебания показателей АЛаТ, АСаТ и общего белка в исследуемых группах, возможно, связаны с выраженностью интоксикации и назначением антибактериальных препаратов.

В соответствии с поставленными задачами нами проведено исследование ряда показателей липидного обмена в сравнительном аспекте у детей исследуемых групп (табл. 4.2.). Определялись уровни общих липидов (ОЛ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) с расчетом индекса атерогенности (ИА). Перечень исследуемых

показателей позволил достаточно полно оценить состояние параметров липидного обмена у детей с респираторными заболеваниями и их различия в зависимости от нозологической формы и тяжести течения патологического процесса.

**Таблица 2**

*Уровень показателей липидного обмена у детей исследуемых групп*

показатели группы	ОЛ г/л	ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВП ммоль/л	ХСЛПНП ммоль/л	ХСЛПОНП ммоль/л	ИА у.е.
1 группа n=151	6,98±0,11*	4,62±0,23*	1,13±0,08*	1,11±0,09	2,83±0,12*	0,57±0,09	3,17±0,11*
2 группа n=147	6,56±0,05*	4,11±0,15	1,04±0,05	1,69±0,09*	2,41±0,11*	0,43±0,03	1,44±0,09
3 группа n=102	6,42±0,07	4,51±0,04	1,47±0,08	1,61±0,03	2,28±0,12	0,69±0,02	1,82±0,15
Контрольная группа n=108	5,81±0,09	4,08 ±0,04	1,50±0,07	1,30±0,06	1,92±0,09	0,70±0,03	2,14±0,12

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Обсуждая данные показателей липидного обмена необходимо отметить, что меню детей не было обогащено продуктами, богатыми жирами растительного и животного происхождения, более того, учитывая характер заболеваний и меню в стационаре, можно характеризовать питание как легкоусвояемое с белково-углеводной направленностью. Это с большой вероятностью исключило влияние алиментарного фактора на жировой обмен детей исследуемых групп. В группе контроля до забора крови нами было рекомендовано не отклоняться от обычного рациона питания. Кроме этого, примерный рацион питания всех обследуемых детей был отражен в специально разработанной нами анкете, что позволило выявить различия в ежедневном наборе продуктов между детьми. 17 человек, которые проходили лечение амбулаторно, получали обычный рацион питания. При анкетировании родителей особо были выделены сведения о наличии в семейном анамнезе случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда) в молодом возрасте, поскольку ранее проведенные исследования убедительно доказали влияние наследственности на формирование дислипидемий. В соответствии с рекомендациями Национальной программы оценки холестерина (NCEP) в США указания на раннее

возникновение ИБС в семейном анамнезе означают, что отец перенес ИМ или внезапно умер от ИБС в возрасте до 55 лет, либо мать перенесла ИМ или внезапно умерла от ИБС в возрасте до 65 лет.

Анализ полученных данных выявил следующее: показатели общих липидов у детей 1 и 2 групп были максимально высокими, составляя соответственно  $6,98 \pm 0,11$  г/л и  $6,56 \pm 0,05$  г/л и достоверно превышая показатели в контрольной группе ( $5,81 \pm 0,09$  г/л). Уровень общих липидов у детей в 3 группе также был выше, чем у детей в контрольной группе ( $6,42 \pm 0,07$  г/л), однако эти различия носили недостоверный характер. (Рисунок 4.1.).

В отличие от взрослых, у детей имеются возрастные особенности липидограммы крови. Однако, в нашем случае все дети попадали в возрастной коридор от 2 до 18 лет, где общепринятыми нормативами ОЛ являются величины до 6,2 г/л.

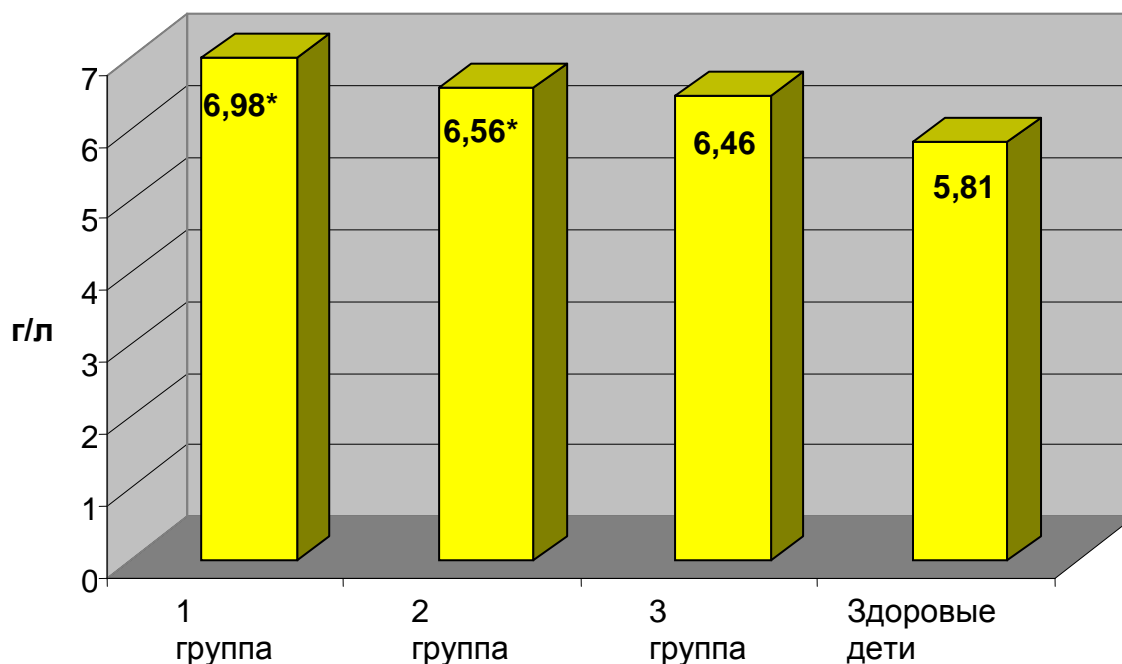


Рисунок 4.1. Уровень общих липидов у детей обследованных групп

Уровень ХС был достоверно более высоким у детей, больных пневмонией ( $4,62 \pm 0,23$  ммоль/л) по сравнению с контролем ( $4,08 \pm 0,04$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). У детей 2 группы показатели ХС приближались по значению к показателю контрольной группы ( $4,11 \pm 0,15$  ммоль/л). У детей 3 группы уровень ХС составил в среднем  $4,51 \pm 0,04$  ммоль/л. Следует особо отметить, что средние значения содержания ХС в



крови у детей, перенесших ранее пневмонию, были практически идентичными показателям детей больных острой пневмонией, тогда как у детей, больных бронхитом, уровень ХС ( $4,11 \pm 0,15$  ммоль/л) был несколько выше, чем у детей, перенесших бронхит ( $4,44 \pm 0,03$  ммоль/л). Изменения уровней ОЛ и ХС в наших наблюдениях подтверждают возможность патогенетической связи между бронхолегочным воспалением и транспортными формами липидов, выявленную у взрослых пациентов (Каратаева Л.А. и соавт., 2008). (Рисунок № 4.2.)

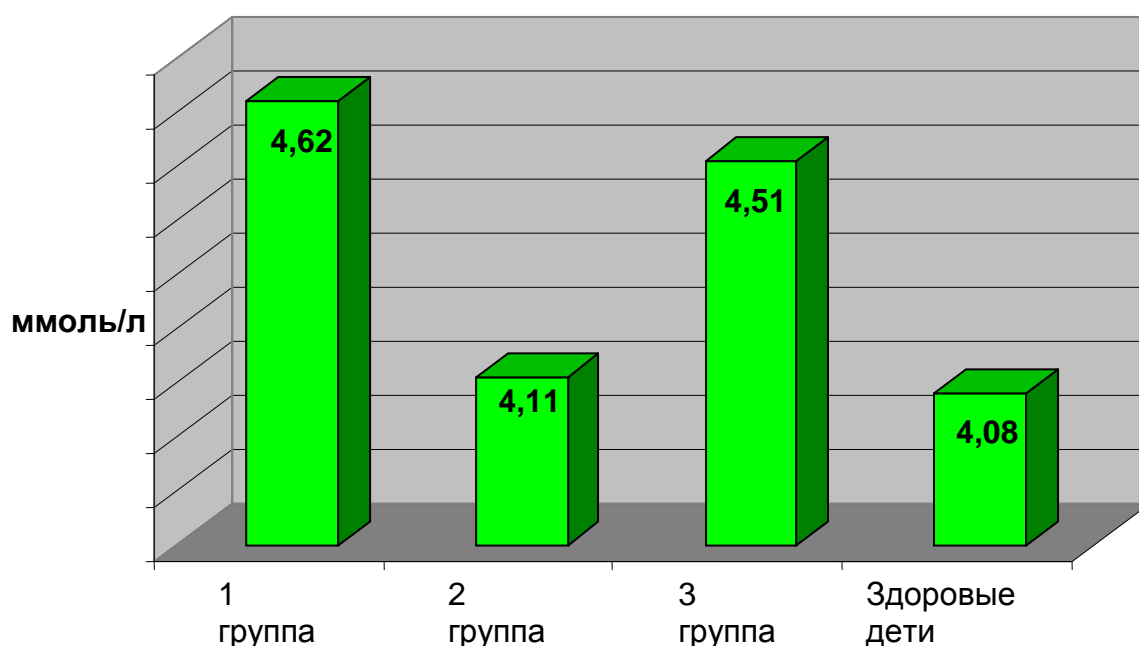
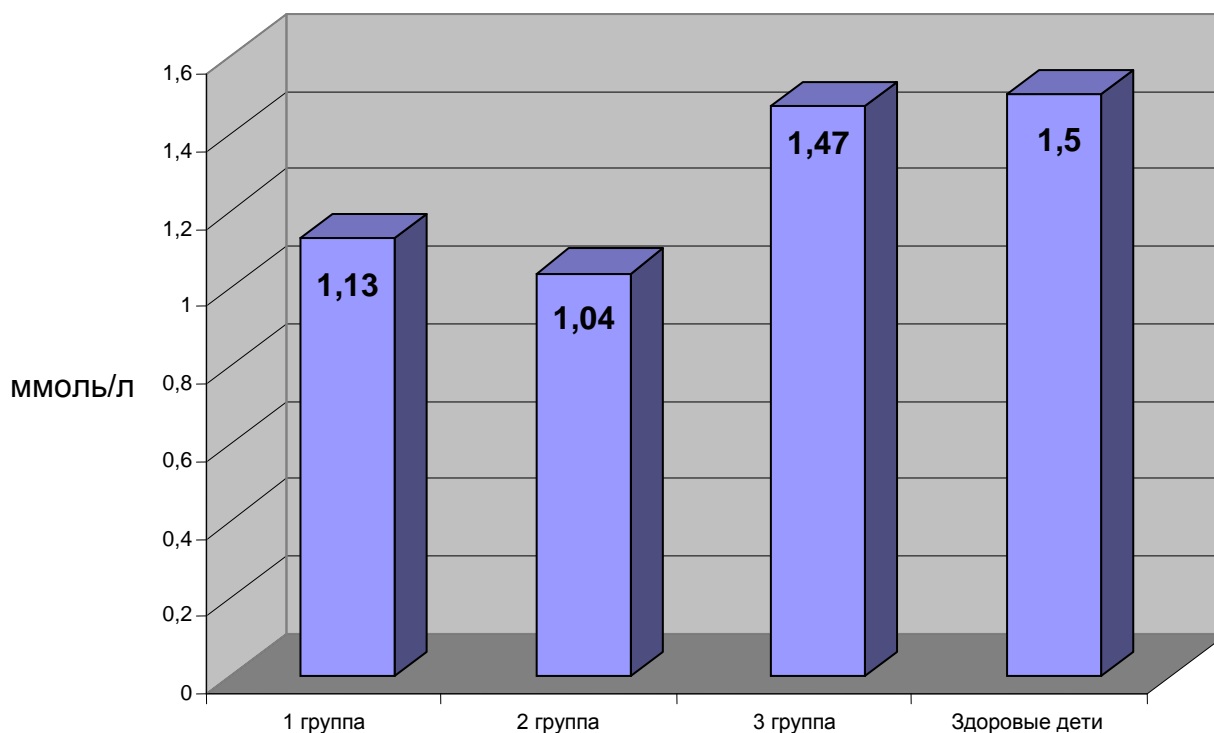


Рисунок 4.2. Уровень общего холестерина у детей обследованных групп

Достаточно большая выборка позволяет говорить о том, что величины данных показателей не всегда модифицируются алиментарным и временным фактором и, возможно, являются не следствием, а исходным фоном для развития патологического состояния. Либо можно говорить, что дислипидемия после перенесенной пневмонии и бронхита у детей сохраняется в течение длительного периода (свыше 3 месяцев).

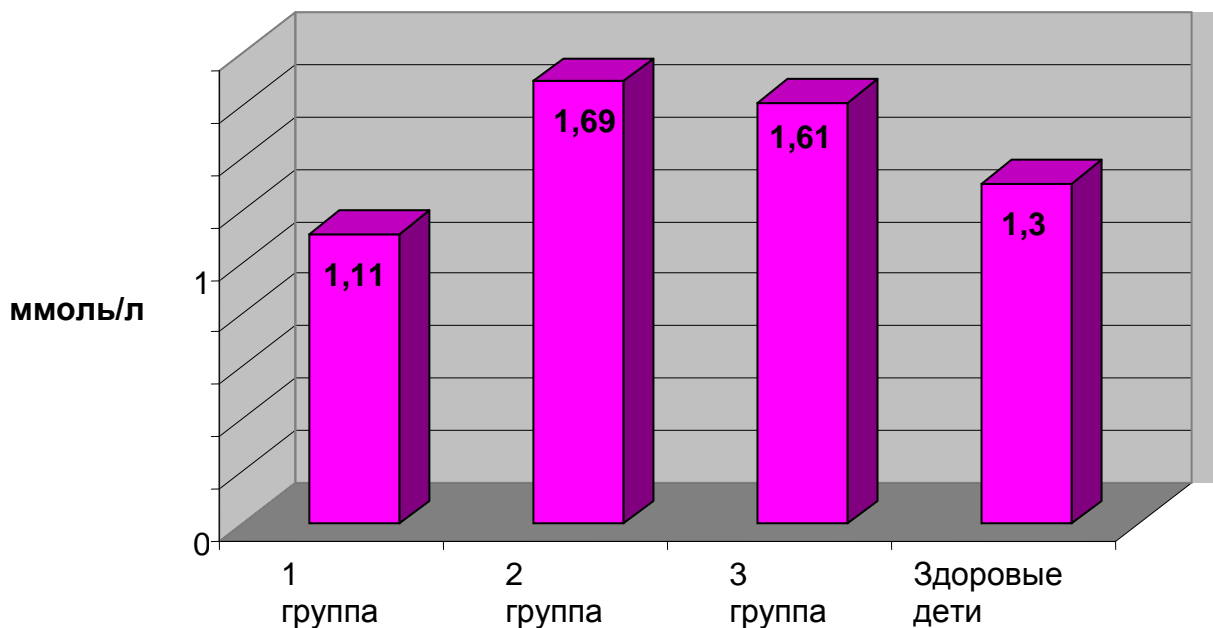
Для более адекватного анализа нарушений липидного обмена важно было оценить также уровень триглицеридов (ТГ). (Рисунок 4.3.).



*Рисунок 4.3. Уровень триглицеридов у детей обследованных групп*

По литературным данным нормальными значениями ТГ у детей можно считать величины от 0,55 до 1,65 ммоль/л. Средние значения ТГ во всех исследуемых нами группах не превышали допустимые. При этом между группами отмечены значительные различия. Парадоксально, но максимально высокие значения ТГ были у детей контрольной группы ( $1,5 \pm 0,07$  ммоль/л) и детей 3 группы ( $1,47 \pm 0,08$  ммоль/л). У детей 1 и 2 групп значения ТГ достоверно не отличались друг от друга и были несколько ниже по сравнению с контролем. Единственным объяснением снижения значений ТГ при остром бронхо-легочном процессе (1 и 2 группа) может служить использование ТГ в качестве энергетического субстрата, который активно расходуется при патологических состояниях.

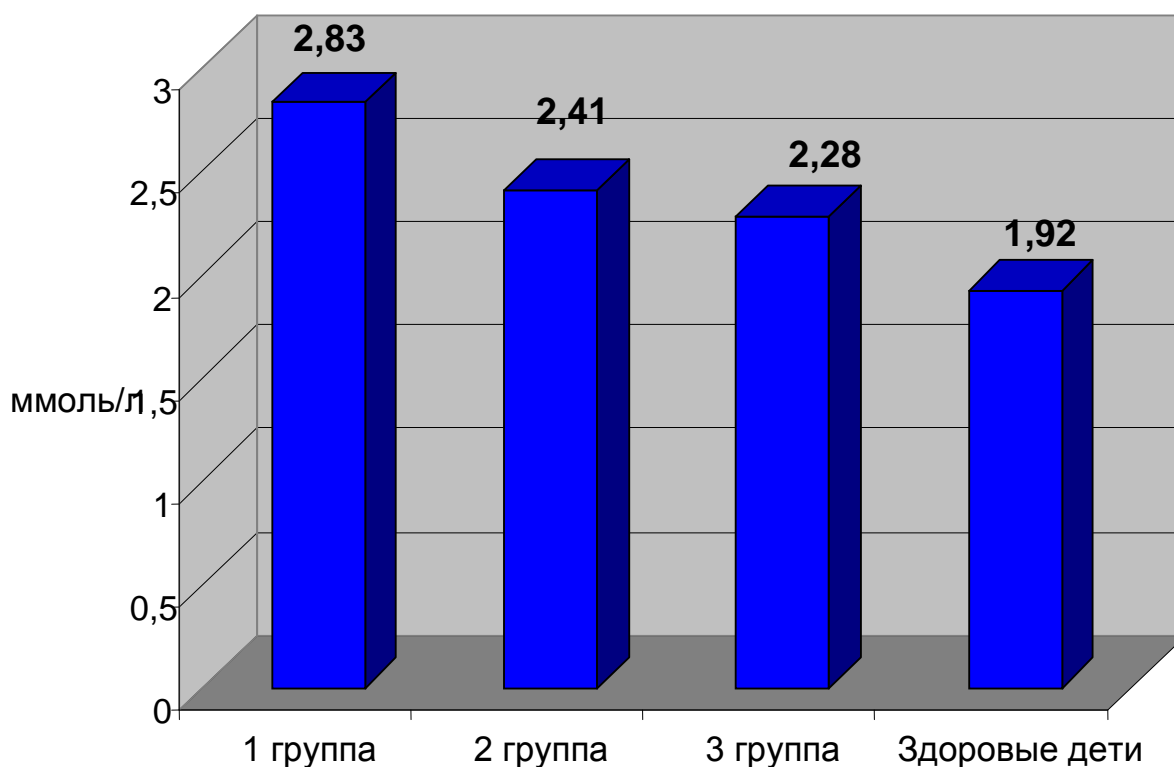
О холестерине липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) принято говорить, как о «хорошем» холестерине, который отражает нормальную работу печени и считается антиатерогенной фракцией, повышение которой можно расценивать как один из адаптационных механизмов при различных патологических реакциях. (Рисунок 4.4.)



*Рисунок 4.4. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности у детей обследованных групп*

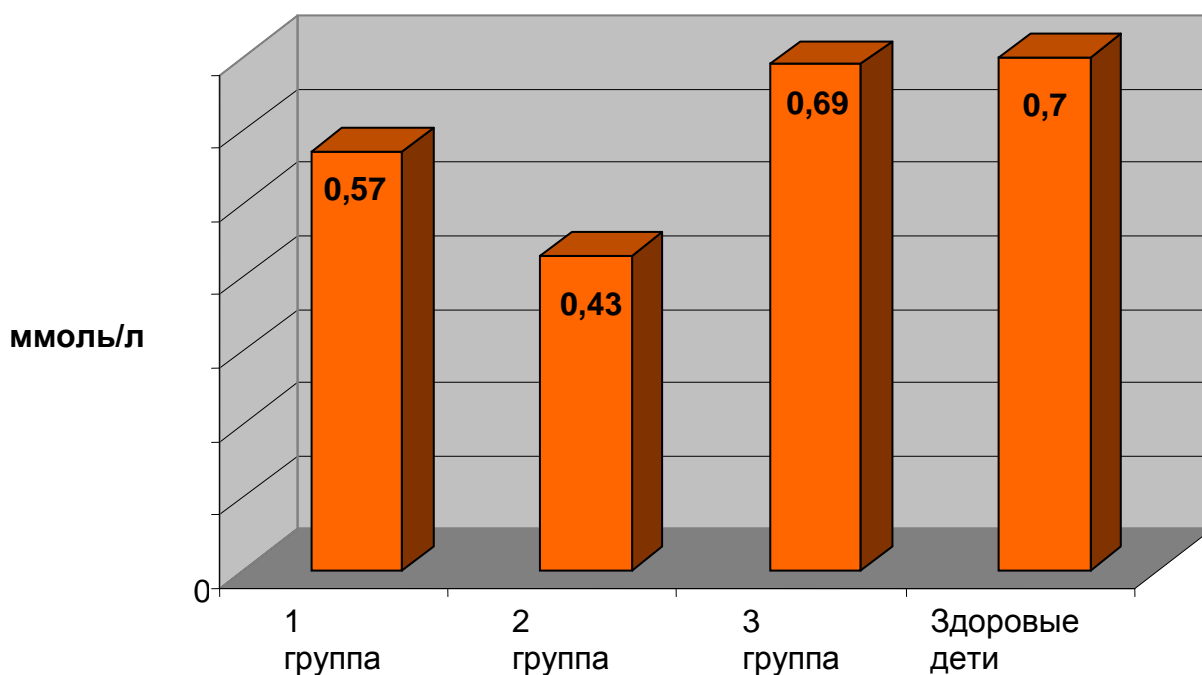
За нормальные величины приняты значения ХСЛПВП, превышающие 0,91 ммоль/л. Максимальными значения ХСЛПВП были у детей 2 и 3 групп (1,69±0,09 ммоль/л и 1,61±0,03 ммоль/л соответственно), тогда как у детей контрольной группы данный показатель составил 1,3±0,06 ммоль/л. Минимальным среднее значение ХСЛПВП было у детей больных пневмонией, что, по-видимому, отражает более низкую активность адаптационных механизмов при поражении легочной ткани. В целом, показатели ОЛ, ХС, ТГ, ХСЛПВП не превышали общепринятые возрастные нормы, однако изменение данных показателей в исследуемых группах (1, 2 и 3) по сравнению с контролем дает достаточную информацию об относительной дислипидемии при острых воспалительных процессах (пневмонии и бронхиты) у детей.

Анализируя показатели ХСЛПНП можно отметить четкую тенденцию к росту от минимальных значений в контроле (1,92±0,09 ммоль/л) до средних во второй и третьей группах (2,41±0,18 и 2,28±0,1 ммоль/л соответственно). Максимально высокие величины значений ХСЛПНП были характерны для больных пневмонией и составили 2,83±0,12 ммоль/л, что достоверно превышало возрастную норму ( $p < 0,05$ ). (Рисунок 4.5.)



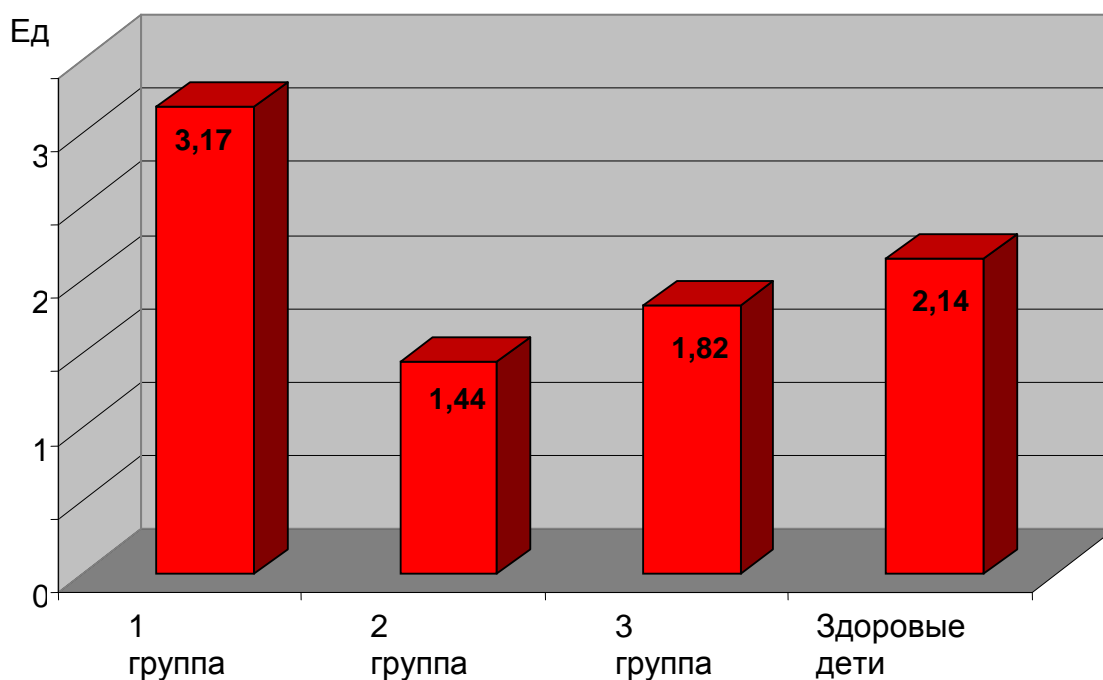
*Рисунок 4.5. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности у детей обследованных групп*

Известно, что нормальными для детей в возрасте от 2 до 18 лет являются значения ХСЛПНП, не превышающие 2,2 ммоль/л. Многими авторами показано, что повышение уровня ХСЛПНП является не только фактором риска раннего развития атеросклероза, но и индикатором метаболического неблагополучия. По результатам наших исследований, у детей с пневмонией складывается самое неблагоприятное нарушение липидного метаболизма, так как в этой группе предельно низким оказался уровень ХСЛПВП и максимально высоким ХСЛПНП, а подобное соотношение данных показателей свидетельствует о максимальной атерогенной направленности липидных сдвигов и характеризует выраженные метаболические изменения.



*Рисунок 4.6. Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности у детей обследованных групп*

Одной из особенностей нарушений метаболизма липопротеидов в условиях воспаления некоторые авторы считают увеличение содержания в плазме крови не только ХСЛПНП, но и ХСЛПОНП. Анализ собственных результатов не выявил достоверных отличий в уровне ХСЛПОНП среди детей обследованных групп. При этом важно отметить, что у детей с пневмониями и бронхитами уровень ХСЛПОНП был даже несколько ниже, чем в контроле (Рисунок 4.6.). Одним из основных показателей, по которому можно достоверно судить о векторе нарушения липидного обмена, является индекс атерогенности (ИА), определяющийся как отношение разности показателей ХС и ХСЛПВП к ХСЛПВП. Патологическим индекс атерогенности считается при превышении 3 условных единиц. В нашем исследовании такие изменения были только у детей 1 группы, что было предсказуемо, исходя из неблагоприятного соотношения ХСЛПВП и ХСЛПНП (Рисунок 4.7).



*Рисунок 4.7. Уровень индекса атерогенности у детей обследованных групп*

Таким образом, изменения липидного метаболизма при развитии воспалительного процесса в легочной ткани создают условия для формирования проатерогенного статуса.

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить относительно невысокую корреляцию между показателями ОЛ, ХС, ТГ, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ХСЛПОНП и абсолютным количеством нейтрофильных лейкоцитов, а также активным воспалительным процессом в легких у детей с внебольничной пневмонией, средние значения  $r$  колебались от 0,19 до 0,36. В то же время достаточно высокая положительная корреляция выявлена между абсолютным количеством нейтрофильных лейкоцитов и активным воспалительным процессом с индексом атерогенности ( $r=0,51$ ,  $p=0,03$ ;  $r=0,59$ ,  $p=0,01$ ). В таблице 4.3. представлены показатели липидного спектра у детей с очаговой, очагово-сливной, сегментарной и долевой (крупозной) пневмониями.

Таблица 4.3.

Уровень показателей липидного обмена у детей при различных клинических формах пневмонии

Показатели Форма пневмонии	Показатели							
	ОЛ г/л	ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВП ммоль/л	ХСЛПНП ммоль/л	ХСЛПО НП ммоль/л	ИА у.е.	
Очаговая	6,48±0,1 7	4,27±0,1 6	1,18±0,0 7	1,19±0,07	2,56±0,12	0,58±0,0 9	2,59±0,1 7	
Очагово-сливная	6,57±0,1 1	4,58±0,2 1	1,19±0,0 9	1,14±0,08	2,91±0,14	0,58±0,0 8	3,02±0,0 9	
Сегментарная	6,88±0,0 9	4,78±0,2 4	1,05±0,0 9	1,09±0,09	3,21±0,07 **	0,49±0,0 8	3,39±0,0 7**	
Долевая	7,16±0,1 6*	5,04±0,1 9*	1,04±0,1 1	1,02±0,09 *	3,54±0,09 *	0,48±0,0 9	3,95±0,1 2*	

\* - $p < 0,05$  при сравнении 4 и 1

\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении 3 и 1

При анализе показателей общих липидов нами выявлено, что максимальными значения ОЛ ( $7,16 \pm 0,16$  г/л) оказались при долевой пневмонии, а минимальными – у детей с очаговой пневмонией ( $6,48 \pm 0,17$  г/л),  $p < 0,05$ . У детей с очагово-сливной и сегментарной пневмонией показатели ОЛ имели промежуточные значения, составляя соответственно  $6,57 \pm 0,11$  и  $6,88 \pm 0,09$  г/л. Аналогичная динамика отмечена нами в показателях ХС, максимальные значения которого выявлены при долевой пневмонии ( $5,04 \pm 0,19$  ммоль/л), а минимальные – при очаговой пневмонии ( $4,27 \pm 0,16$  ммоль/л),  $p < 0,05$ . Таким образом, прослеживается четкая тенденция увеличения уровня ОЛ и ХС в зависимости от обширности поражения легочной ткани. То есть, повышение уровня общих липидов и холестерина в плазме крови может являться достаточно важным показателем, отражающим тяжесть воспалительного процесса легочной паренхимы у детей. Не исключено, что повышение в крови уровня липидов происходит при блокаде системы мононуклеарных фагоцитов и соответствующем снижении их утилизации.

Высокий уровень триглицеридов наблюдался у пациентов с очаговой и очагово-сливной пневмонией, составляя  $1,18 \pm 0,07$  и  $1,19 \pm 0,09$  ммоль/л соответственно. Минимальные значения выявлены у детей с сегментарной ( $1,05 \pm 0,09$  ммоль/л) и долевой ( $1,04 \pm 0,11$  ммоль/л) пневмониями. Подобная динамика показателей ТГ, возможно, свидетельствует об активизации их потребления при увеличении объема пораженной легочной ткани.

Интересные изменения нами выявлены при оценке показателей липидного спектра крови. При очаговой пневмонии наблюдались

максимальные значения ХСЛПВП ( $1,19 \pm 0,07$  ммоль/л) и минимальные – ХСЛПНП ( $2,56 \pm 0,12$  ммоль/л), что определило сравнительно низкое значение индекса атерогенности в данной группе ( $2,59 \pm 0,17$  условных единиц). При более обширном поражении легких – долевой пневмонии средний уровень ХСЛПВП составил  $1,02 \pm 0,09$  ммоль/л, ХСЛПНП –  $3,54 \pm 0,09$  ммоль/л, что соответствует максимальному значению индекса атерогенности –  $3,95 \pm 0,12$  условных единиц. При очагово-сливной пневмонии уровень ХСЛПВП составил  $1,14 \pm 0,08$ , ХСЛПНП –  $2,91 \pm 0,14$  ммоль/л. При сегментарной пневмонии уровни ХСЛПВП и ХСЛПНП были соответственно:  $1,09 \pm 0,09$  и  $3,21 \pm 0,07$  ммоль/л. В отличие от очаговой пневмонии ИА при очагово-сливной и сегментарной пневмониях превышал норму (выше 3 условных единиц). Уровень ЛПОНП не имел достоверных отличий у детей с различными клиническими формами пневмоний. Значения показателей липидного спектра при различных формах пневмонии, по нашему мнению, представляют немалый интерес в качестве дополнительных диагностических критериев тяжести поражения легочной ткани. В таблицах 4.4. и 4.5. представлены данные об уровне исследуемых показателей у детей с различными клиническими формами бронхита. Выявлено, что при остром бронхите уровни ОЛ и ХС были несколько выше, чем при рецидивирующем.

**Таблица 4.4.**

*Уровень показателей липидного обмена у детей при различных клинических формах бронхита*

показатели группы	ОЛ г/л	ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВП ммоль/л	ХСЛПНП ммоль/л	ХСЛПОНП ммоль/л	ИА у.е.
Острый бронхит	$6,61 \pm 0,03$	$4,23 \pm 0,11$	$1,04 \pm 0,04$	$1,59 \pm 0,08$	$2,16 \pm 0,11^*$	$0,48 \pm 0,03$	$1,69 \pm 0,08^*$
Рецидивирующий бронхит	$6,29 \pm 0,11$	$4,02 \pm 0,19$	$1,06 \pm 0,08$	$1,77 \pm 0,12$	$1,76 \pm 0,13$	$0,49 \pm 0,06$	$1,24 \pm 0,12$

*-  $p < 0,05$  при сравнении двух подгрупп*

Уровни триглицеридов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности у детей с различными формами бронхита не различались. Значения холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности различались у детей с острым и рецидивирующим бронхитом, составляя соответственно при остром бронхите  $1,59 \pm 0,08$  и  $2,16 \pm 0,11$  ммоль/л, а при рецидивирующем –  $1,77 \pm 0,12$  и  $1,76 \pm 0,13$  ммоль/л. Меньшие значения ХСЛПВП и более высокие –



ХСЛПНП, отмеченные у детей с острым бронхитом, определили и более высокий ИА в этой группе, хотя в целом величины последнего не превышали норму. При остром бронхите у детей отмечены более значимые изменения показателей липидного обмена, чем при рецидивирующем течении. Можно думать в данном случае о том, что, возможно, при частых эпизодах респираторной патологии разворачиваются механизмы компенсации, направленные на стабилизацию липидного метаболизма. Уровни МДА, АОА и ЦП при остром бронхите составили соответственно в среднем  $5,01 \pm 0,12$  ммоль/л,  $10,11 \pm 0,44\%$  и  $61,42 \pm 0,89\text{мг}\%$ , что было несколько выше, чем при рецидивирующем бронхите, однако математической достоверности между подгруппами выявлено не было (табл. 4.5.). Таким образом, некоторый рост уровня продуктов ПОЛ при остром бронхите и меньший при рецидивирующем бронхите, по-видимому, компенсируется соответствующим повышением показателей ЦП и АОА.

В таблице 4.5. представлены данные показателей липидного обмена в 3 группе.

**Таблица 4.5.**

*Уровень показателей липидного обмена у детей 3 группы*

показатели подгруппы детей	ОЛ г/л	ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВП ммоль/л	ХСЛПНП ммоль/л	ХСЛПОНП ммоль/л	ИА у.е.
Перенесшие бронхит	$6,33 \pm 0,12$	$4,44 \pm 0,03$	$1,47 \pm 0,06$	$1,58 \pm 0,03$	$2,18 \pm 0,09$	$0,68 \pm 0,03$	$1,81 \pm 0,18$
Перенесшие пневмонию	$6,48 \pm 0,08$	$4,61 \pm 0,09$	$1,51 \pm 0,05$	$1,66 \pm 0,04$	$2,34 \pm 0,12$	$0,71 \pm 0,02$	$1,78 \pm 0,16$

\* -  $p < 0,05$  при сравнении двух подгрупп

Следует отметить, что у детей 3 группы, в анамнезе перенесших пневмонию, все исследованные показатели липидного спектра, включая уровень ХСЛПВП и ХСЛПНП, были несколько выше, чем у детей, перенесших бронхит. При этом математических различий не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Индексы атерогенности у детей, перенесших бронхит и пневмонию, также значимо не отличались и составили соответственно  $1,81 \pm 0,18$  и  $1,78 \pm 0,16$ . Таким образом, по прошествии более 3 месяцев после перенесенного острого воспалительного процесса в легких у детей происходит относительная нормализация показателей липидного спектра, проявляющаяся в увеличении уровня ХСЛПВП и уменьшении – ХСЛПНП. После перенесенного бронхита изменения исследованных показателей менее значимы.

## ГЛАВА 5

### **Динамика показателей липопероксидации и антиокислительной защиты при необструктивных бронхитах и внебольничных пневмониях у детей**

Сложный многостадийный цепной процесс окисления кислородом липидных субстратов, включающий стадии взаимодействия липидов со свободнорадикальными соединениями и образования свободных радикалов липидной природы, играет важную роль в жизнедеятельности живых организмов (Гиляревский С.Р. и соавт., 2016). Усиление процессов ПОЛ имеет существенное значение в этиологии и патогенезе многих заболеваний и развитии последствий различных экстремальных воздействий (Бегляров Р.О., 2017). При развитии патологического процесса баланс образования и расходования перекисей и других продуктов перекисного окисления может нарушаться, метаболиты ПОЛ накапливаются в тканях и биологических жидкостях, что приводит к серьезным нарушениям свойств мембранных белков и липидов, изменению активности мембранно-связанных ферментов, нарушению проницаемости мембран, ионного транспорта, уменьшению электрической стабильности липидного бислоя мембран. Активация ПОЛ приводит к изменению структуры липопротеинов сыворотки крови и гиперхолестеринемии, нарушает разнообразные процессы клеточного метаболизма практически на всех уровнях (Гиляревский С.Р. и соавт., 2016).

Токсичными для организма являются не только образующиеся в результате ПОЛ перекиси, но и продукты более глубокого окисления липидов: альдегиды, кетоны и кислоты, которые ингибируют ряд ферментов, подавляют синтез ДНК, увеличивают проницаемость капилляров, модифицируют агрегацию тромбоцитов и проявляют ряд других нежелательных эффектов. Постоянно протекающие в клеточных мембранах свободнорадикальные реакции, в частности ПОЛ, имеют в каждой клетке условия для активации этого процесса. Такая разрушающая активация предотвращается постоянным функционированием естественной антиоксидантной системы (Панченко Л. Ф. и соавт., 1991). Активация процессов перекисного

окисления липидов при воспалении влечет за собой расход биоантиокислителей, что приводит к снижению способности регулировать липопероксидацию и поддерживает тканевую альтерацию. Изучение процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при бронхо-легочной патологии у детей представляет несомненный интерес, так как позволяет оценить выраженность метаболических нарушений и резервные возможности купирования окислительного стресса. В связи с этим нами проведено изучение уровня одного из продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), а также показателей антиоксидантной защиты – суммарной антиокислительной активности (АОА) и уровня церулоплазмينا (ЦП) сыворотки крови у детей исследуемых групп (табл. 5.1.).

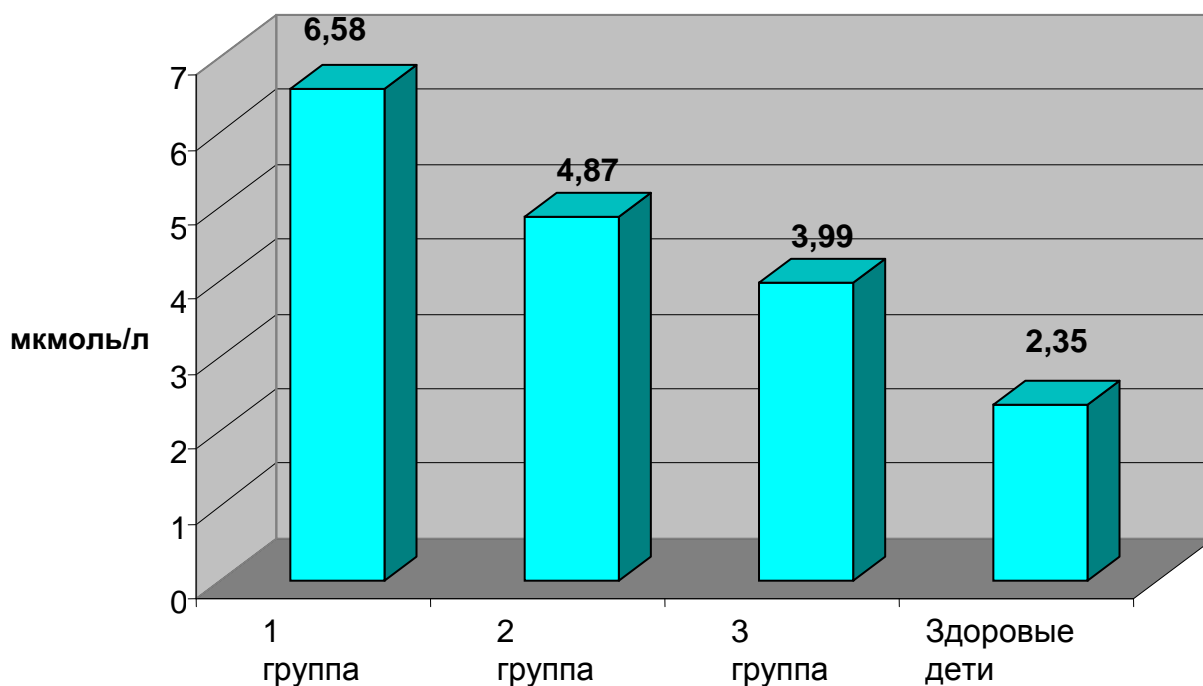
**Таблица 5.1.**

*Уровень малонового диальдегида, антиокислительной активности и церулоплазмينا у детей исследуемых групп*

Группы \ Показатели	МДА мкмоль/л	АОА %	ЦП мг%
1 группа n=151	6,58±0,13*	7,24±0,56*	58,11±0,65*
2 группа n=147	4,87±0,17*	9,19±0,41*	60,43±0,70
3 группа n=102	3,99±0,23*	10,86±0,71	64,13±1,21
Контрольная группа n=108	2,35±0,21	11,39±0,89	66,61±1,03

\* p<0,05 по сравнению с контролем

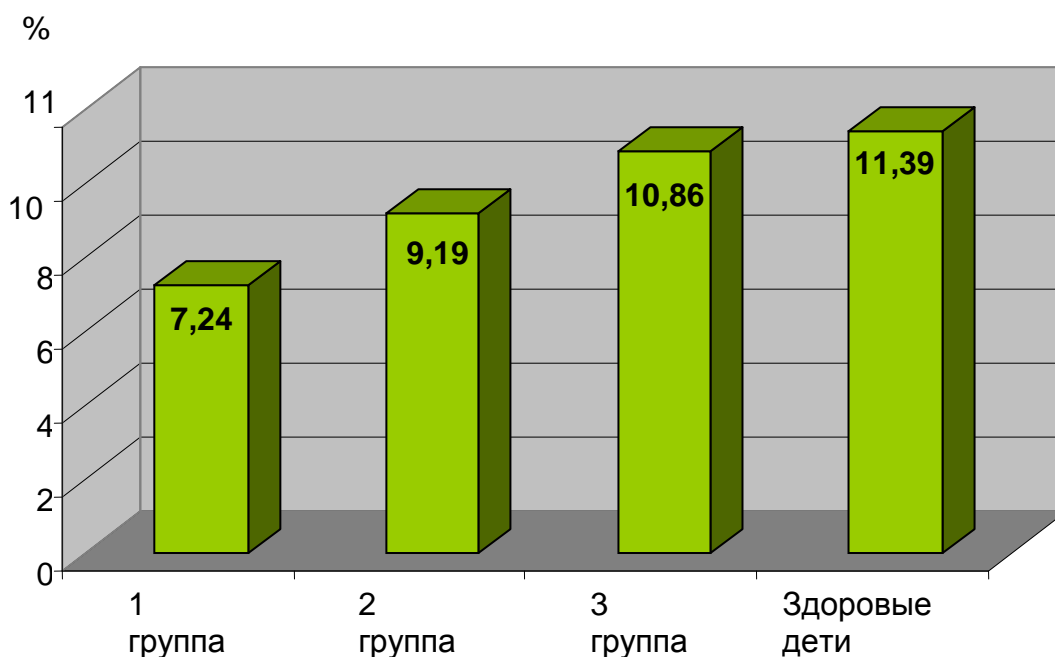
Известно, что концентрация малонового диальдегида (МДА), который является конечным продуктом перекисного окисления липидов, позволяет судить с одной стороны о направленности метаболизма липидов, а с другой свидетельствует о стабильности клеточных мембран. Высокий уровень МДА относят к факторам, способным повреждать интиму сосудов и инициировать дестабилизацию структуры липопротеидов. В связи с этим, наряду с исследованием липидного спектра нами было проведено сравнительное изучение активности ПОЛ по уровню МДА в исследуемых группах (Рисунок. 5.1.).



*Рисунок 5.1. Уровень малонового диальдегида у детей обследованных групп*

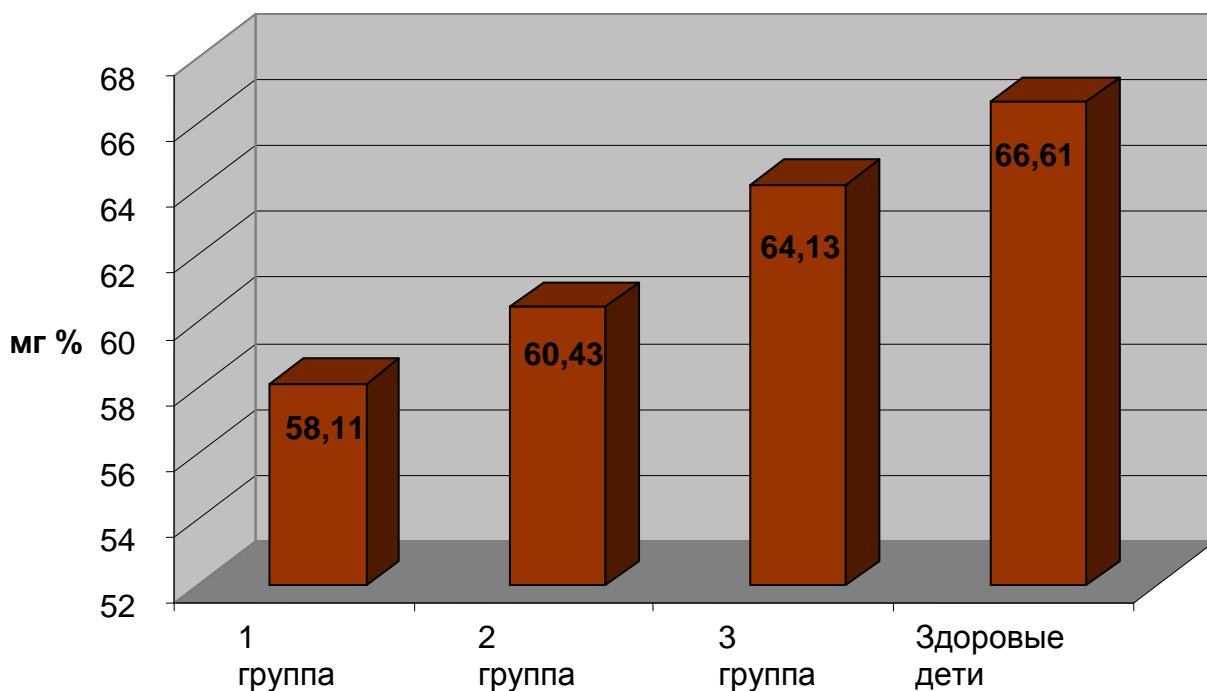
Выявлено, что уровень МДА составлял в 1 группе в среднем  $6,58 \pm 0,13$  мкмоль/л, что значительно (в 2,8 раза) превышало это значение в контрольной группе –  $2,35 \pm 0,21$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). (График 5.1.) Также достоверно выше, по сравнению с контрольной группой, были значения МДА и у детей 2 и 3 групп ( $4,87 \pm 0,17$  и  $3,99 \pm 0,23$  мкмоль/л соответственно). Выраженные различия между контролем и группами сравнения говорят о значительных метаболических нарушениях, приводящих к активации ПОЛ при бронхолегочном воспалении, что, в свою очередь, может усугублять тяжесть дислипидемии, так как считается, что ЛПНП становятся проатерогенными только после определенных превращений, например, при перекисном окислении.

Как мы уже отмечали, наряду с оценкой содержания МДА, нами был исследован уровень антиокислительной активности плазмы крови (АОА). (Рисунок 5.2.)



*Рисунок 5.2. Уровень антиокислительной активности у детей обследованных групп*

Из приведенных цифровых данных видна тенденция к снижению АОА от контроля к 1 группе. Максимально высокой АОА была у детей контрольной группы ( $11,39 \pm 0,89\%$ ). Предельно низкие цифры антиокислительной активности, отмеченные у детей 1 группы ( $7,24 \pm 0,56\%$ ), свидетельствуют, по нашему мнению, об истощении резервов адаптации и еще раз подтверждают наличие грубых метаболических сдвигов при пневмониях. Падение потенциала суммарной АОА приводит и к росту уровня гидроперекисей, кетонов и альдегидов и, в частности, МДА. К одному из важных компонентов антиокислительной защиты (АОЗ) относится церулоплазмин (ЦП), выполняющий в организме многообразные биологические функции. По данным ряда исследований ЦП является одним из основных антиоксидантов плазмы крови как в норме, так и при патологии и вносит максимальный вклад в интегральный показатель – антиоксидантную защиту. Ввиду того, что на долю ЦП приходится около 50% всей антиоксидантной активности сыворотки крови, становится понятным факт выявления высокого уровня продуктов пероксидации при патологии бронхо-легочной системы на фоне резко сниженной активности ЦП. В наших исследованиях это особенно наглядно видно на примере детей 1 группы, где уровень ЦП был равен  $58,11 \pm 0,65$  мг% при активном росте уровня МДА и снижении АОА. (Рисунок 5.3.)



*Рисунок 5.3. Уровень церулоплазмينا у детей обследованных групп*

Обобщая представленные результаты исследований по оценке липидного спектра крови, МДА, АОА и ЦП в наблюдавшихся группах детей, следует отметить, что сдвиги вышеуказанных показателей были существенно более высокими в случаях инфильтративного поражения легочной ткани, т.е. дети, больные пневмонией имеют максимально выраженные дефекты липидного обмена и ПОЛ. Нами отмечен факт идентичности дислипидемических сдвигов в плазме крови у детей, перенесших бронхиты и пневмонию (3 группа) и детей, болеющих бронхитом (2 группа) или пневмонией (1 группа) на момент обследования. Это указывает на высокую вероятность того, что данные метаболические сдвиги либо очень длительно сохраняются вне острого периода, либо дети, имеющие метаболические нарушения, подвержены развитию бронхо-легочной патологии. После перенесенных бронхитов и пневмоний (дети 3 группы) длительно сохраняются сдвиги в спектре липопротеидов и АОА, которые выражены наиболее ярко при наличии в анамнезе эпизодов воспаления легких.

Важным аспектом в наших исследованиях представлялось изучение перечисленных показателей липидного обмена и антиокислительной защиты в группах детей с различными

клиническими формами необструктивных бронхитов и внебольничных пневмоний.

Анализ показателей уровня малонового диальдегида, антиокислительной активности и церулоплазмينا у детей с различными клиническими формами пневмонии выявил, что при всех вариантах инфильтративных процессов в легких уровень МДА значимо превышал показатели в контрольной группе ( $2,35 \pm 0,21$  ммоль/л) (табл.5.2.).

**Таблица 5.2.**

*Уровень малонового диальдегида, антиокислительной активности и церулоплазмينا у детей при различных клинических формах пневмонии*

№	Показатели Форма пневмонии	МДА мкмоль/л	АОА %	ЦП мг%
1.	Очаговая	$5,47 \pm 0,21$	$7,91 \pm 0,78$	$57,41 \pm 0,41$
2.	Очагово-сливная	$5,38 \pm 0,14$	$6,52 \pm 0,51$	$59,09 \pm 0,68$
3.	Сегментарная	$6,85 \pm 0,09^{**}$	$7,44 \pm 0,47$	$55,35 \pm 0,29$
4.	Долевая	$7,12 \pm 0,11^*$	$6,79 \pm 0,31$	$56,21 \pm 0,81$

\* -  $p < 0,05$  при сравнении 4 и 1

\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении 3 и 1

При этом его значения при очаговой и очагово-сливной пневмонии практически не отличались между собой ( $p > 0,05$ ), но более, чем в 2 раза превосходили аналогичные показатели здоровых детей. Максимальное повышение уровня МДА отмечено при сегментарной и долеговой пневмонии, средние показатели при которых составили соответственно  $6,85 \pm 0,09$  и  $7,12 \pm 0,11$  ммоль/л. Таким образом, увеличение уровня конечного продукта ПОЛ при пневмонии носит значимый характер и его максимальные величины фиксируются при наиболее тяжелых клинических формах очагового поражения легких.

Уровень антиокислительной активности плазмы крови в целом у детей с пневмониями был заметно ниже, чем у детей группы контроля, что характеризует очаговые поражения легких как фактор риска, дестабилизирующий перекисный гомеостаз. При этом анализ уровня АОА у детей с различными клиническими формами воспаления легких не выявил достоверных отличий и находился в пределах от  $7,91 \pm 0,78$  до  $6,52 \pm 0,51\%$ , что, на наш взгляд, говорит о высоком резерве стабильности антиоксидантной защиты. Надо отметить, что при очаговой пневмонии, по сравнению с другими

клиническими формами пневмоний, между уровнем АОА и МДА складывается оптимальное соотношение, т.е. МДА имеет минимальные значения, а ОАО – максимальные, что говорит о достаточном резерве компенсации ПОЛ у этих пациентов, и, напротив, при сегментарной пневмонии данное соотношение было менее благоприятным.

Уровень церулоплазмينا – белка крови, определяющего значительный резерв антиокислительной защиты, у детей с различными клиническими формами пневмоний варьировал незначительно. При детальном анализе наибольшие его значения отмечены при очаговой и очагово-сливной форме пневмонии, что указывает на более адекватный характер компенсации окислительного стресса у этих детей.

Обобщая представленные выше данные, следует отметить, что максимальные изменения параметров липидного спектра и МДА отмечены у детей с долевой пневмонией, а минимальные у детей с очаговой пневмонией. Уровни АОА и ЦП, напротив, были несколько выше при очаговой форме. Данный факт, на наш взгляд, позволяет говорить о том, что увеличение объема поражения легочной ткани приводит к нарастанию нарушений в обмене липидов и активации ПОЛ, что позволяет расценивать степень их нарушения в качестве критерия тяжести развития легочного воспаления (Табл. 5.3.)

**Таблица 5.3.**

*Уровень малонового диальдегида, антиокислительной активности и церулоплазмينا у детей при различных клинических формах бронхита*

показатели группы	МДА мкмоль/л	АОА %	ЦП мг%
Острый бронхит	5,01±0,12	10,11±0,44	61,42±0,89
Рецидивирующий бронхит	4,78±0,11	9,03±0,4	59,38±0,71

\* -  $p < 0,05$  при сравнении двух подгрупп

**Таблица 5.4.**

*Уровень малонового диальдегида, антиокислительной активности и церулоплазмينا у детей 3 группы*

показатели подгруппы детей	МДА мкмоль/л	АОА %	ЦП мг%
Перенесшие бронхит	3,45±0,18*	11,12±0,42	64,75±0,94
Перенесшие пневмонию	4,12±0,19	10,14±0,55	63,82±0,73

\* -  $p < 0,05$  при сравнении двух подгрупп



Уровень МДА после перенесенного бронхита или пневмонии достоверно снизился и составил соответственно  $3,45 \pm 0,18$  и  $4,12 \pm 0,19$  ммоль/л., однако оставался выше показателей контрольной группы (табл.5.4.).

У детей, перенесших бронхит, уровень ЦП и ОАО, был несколько выше, чем у детей, перенесших пневмонию, что отражает достаточно высокий уровень антирадикальной защиты в данной подгруппе. Напротив, у детей, перенесших пневмонию, резервы АОА и ЦП сохраняются на низком уровне, что в сочетании с высоким уровнем МДА характеризует истощение мембраностабилизирующих механизмов.

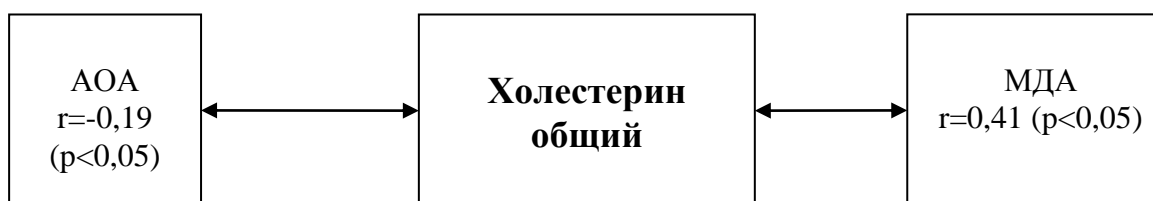


Рисунок 5.4. Корреляция между уровнями ХС, АОАи МДА

С целью конкретизации характера связи общего холестерина с уровнями основных исследованных показателей был проведен корреляционный анализ (рис.5.4.).

Обнаружена слабая прямая корреляция между уровнем общего холестерина и концентрацией МДА  $r=0,41$  ( $p<0,05$ ). Прямая взаимосвязь очень слабой интенсивности наблюдалась между уровнем общего холестерина и суммарной АОА сыворотки крови  $r = -0,19$  ( $p<0,05$ ) (рис.5.5.).

В заключении можно констатировать, что при бронхо-легочной патологии наблюдаются изменения липидного метаболизма во многих его звеньях. Степень выраженности этих изменений зависит от формы и периода болезни. Полученные данные свидетельствуют об усилении свободнорадикального окисления липидов при бактериальной и вирусной агрессии в легких. Представляется возможным, помимо стандартных диагностических критериев, использование показателей липидного спектра и ПОЛ для прогнозирования течения и исходов внебольничных пневмоний и необструктивных бронхитов у детей.

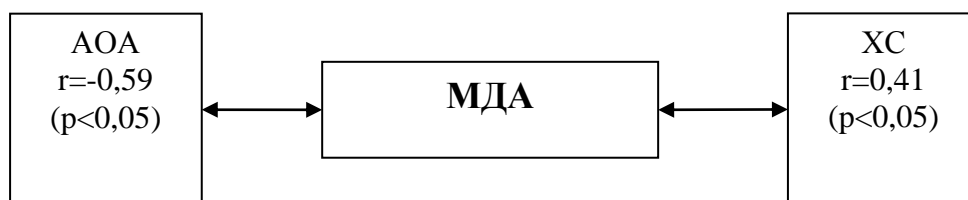


Рисунок 5.5. Корреляция между уровнями МДА, ХС и АОА

Прямая корреляция средней интенсивности обнаружена между уровнем ИЛ-8 и концентрацией МДА  $r=0,58$  ( $p<0,05$ ) и обратная корреляция средней интенсивности между уровнем суммарной АОА и концентрацией МДА  $r = -0,59$  ( $p<0,05$ ). Менее прочная корреляционная зависимость наблюдалась между уровнем общего холестерина и МДА  $r = 0,41$  ( $p<0,05$ ).

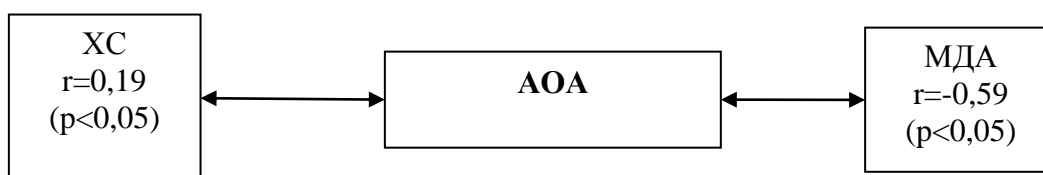


Рисунок 5.6. Корреляция между уровнями АОА, ХС и МДА

Обратная корреляция средней интенсивности обнаружена между уровнем АОА и концентрацией МДА  $r=-0,59$  ( $p<0,05$ ) (Рисунок 5.6.).

Вышеизложенное указывает на то, что эфферентными звеньями системных функциональных и метаболических расстройств при внебольничных пневмониях и необструктивных бронхитах у детей являются не только изменения со стороны основного обмена, но и активация свободно-радикального окисления, в частности, липопероксидация. В связи с этим, очевидна значимость дальнейших исследований, направленных на изучение метаболических эффектов бронхо-легочного воспаления для понимания природы патологического процесса, а также правильной диагностики и адекватной терапии.

## ГЛАВА 6

### Роль цитокинов в регуляции метаболизма

Защитная функция слизистых оболочек обеспечивается взаимодействием различных звеньев иммунитета, среди которых большинством авторов выделяются факторы специфической и неспецифической резистентности (Prujma J. and al., 1999; Палагина М.В. и соавт., 2000; Кушнарера М.В. и соавт., 2002; Мурыгина Г.Л. и соавт., 2002; Ciprandi G. and al., 2004; Alho O.P. and al., 2004; Маланичева Т.Г. и соавт., 2017).

Данное разделение обусловлено механизмом распознавания чужеродности, наличием иммунологической памяти, зависимостью от реакций на антигены и функции лимфоцитов и др. (Климов В.В., 1989; Земсков А.М. и соавт., 2000; Кильсенбаева Ф.А., 2002; Козлов В.С. и соавт., 2003; Карцева И.В., 2003; Нестерович С.В., 2004; Кортелев В.В., 2004; Пикуза О.И. и соавт., 2017). В настоящее время в литературе имеются данные, направленные на исследование не только отдаленных нозологических форм, но и сочетанной патологии, например желудочно-кишечного и респираторного трактов (Чернявская Г.М. и соавт., 2003; Playford R.J., 2005; Агафонова Е.В. и соавт., 2016). При этом выявлено, что нарушения гуморального иммунитета слизистой оболочки желудка совпадают с показателями местной защиты слизистых дыхательных путей, что может отражать «общий иммунный ответ слизистых» при данной патологии (Nuruta G.T. et al., 2000; Сепиашвилли Р.И., 2003; Маланичева Т.Г. и соавт., 2017; Рагимова Н.Д. и соавт., 2017). Динамику любого иммуноопосредованного заболевания следует рассматривать с точки зрения взаимодействия эффекторных звеньев иммунной системы, участие которых в патологических процессах во многом обусловлено каскадом цитокинов (Маммаев А.А. и соавт., 2001; Щербавская Э.А., 2003; Stefan Fichtner-Feigl, et al., 2005; Ризванова Ф.Ф., 2010; Карзакова Л.М. и соавт., 2015). Как известно из литературных данных, организм человека отвечает на различные инфекционные инвазии, травмы, аллергены специфическими изменениями обмена,

приводящими в конечном итоге к сохранению энергетически важных субстратов в условиях пищевого голода и энергетического дефицита. В патогенезе развития воспаления большое значение придается нарушению регуляции иммунных механизмов, которая осуществляется большим числом гуморальных медиаторов (Clore G.M. et al, 2004; Орадова А.Ш. и соавт., 2014). Среди них особое место занимают цитокины – низкомолекулярные белки, обеспечивающие процесс межклеточных взаимодействий (Ярилин А.А., 1997; Соре А.Р., 1998; Пикуза О.И. и соавт., 2017). Представлены данные изучения цитокинового профиля при различных патологических состояниях у детей (Жизневская И.И. и соавт., 2013; Маланичева Т.Г. и соавт., 2017)

Характер иммунного ответа зависит от соотношения цитокинов, приводящего к преимущественной активации субпопуляций Т-лимфоцитов, главным образом CD4+, что позволяет классифицировать некоторые заболевания и патологические состояния с учетом преобладающего профиля синтеза цитокинов (Feldmann M. et al., 1998; Ризванова Ф.Ф., 2010; Пикуза О.И. и соавт., 2017). Поэтому можно говорить о метаболических и иммунных путях регуляции, которые имеют общие точки пересечения. Многие гормоны, цитокины, сигнальные белки, транскрипционные факторы и биологически активные липиды могут функционировать как компоненты, регулирующие энергетический и липидный обмен и, одновременно, иммунный ответ (Душкин М.И. и соавт., 2007; Щербань Н.А., Тальченкова Т.Е., 2008). Так, например, выявлено, что нарастание жировой массы сопровождается повышением секреции фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), способствующих развитию инсулинорезистентности, активации воспалительных реакций в сосудистой стенке, внутриклеточной адгезии моноцитов и всего каскада оксидативного стресса (Балаболкин М.И., 2000; Шестакова М.В., Брескина О.Ю., 2002; Дедов И.И. и соавт., 2004; Дедов И.И., 2006; Бархатова Д.А., Невзорова Д.А., 2008).

В ряде исследований показано, что развитие системного воспаления сочетается с появлением атерогенного фенотипа ЛП, развитием гипертриглицеридемии вследствие усиленного образования ЛПОНП и замедления их клиренса, появлением мелких

плотных частиц ЛПНП, уменьшением содержания и изменением состава ЛПВП, а также снижением активности связанных с ними ферментов и транспортных белков, принимающих участие в метаболизме липидов и ЛП (Hardardottir I., et al., 1994). Важнейшими медиаторами нарушений обмена ЛП при воспалении являются провоспалительные цитокины, прежде всего фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Он обладает угнетающим действием на липопротеин-липазу, замедляет гидролиз ТГ, усиливает мобилизацию липидов из жировых депо и осуществляет проатерогенные изменения профиля ЛП крови (Jovinge S. et al., 1997). Помимо этого, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 непосредственно активируют синтез ХС и увеличивают продукцию ЛПОНП в печени (Mero N. et al., 1998). Показано, что в условиях культуры гепатоцитов ФНО- $\alpha$  почти в 2,5 раза повышал активность НМГ-СоА-редуктазы – ключевого фермента внутриклеточного синтеза ХС, что обеспечивало возрастание уровня ХС в плазме на 25%. Этот механизм определяет активацию внутриклеточного синтеза ХС и развитие гиперхолестеринемии при действии различных инфекционных возбудителей, в частности вируса герпеса (Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В., 1999). Имеются экспериментальные данные о том, что активация иммунной системы наблюдается уже в пренатальном периоде. При физиологической беременности подтверждается включение фетопротективных механизмов, активирующих иммунную систему в направлении синтеза цитокинов Th2-типа и оказывающих, вероятно, модулирующее влияние на Th1-зависимый иммунный ответ (Reid D.C., 2001; Valone F.H. et al., 2001; Ахматова Н.К., 2007; Кравченко Л.В., 2011).

При патологически протекающей беременности на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов в разные сроки гестации происходит снижение уровня ИЛ-10 или ИЛ-4. Результаты исследований указывают на генерализованную активацию иммунной системы при патологически протекающей беременности. Высокие уровни провоспалительных цитокинов, к которым приводит дисбаланс протективных и фетотоксических факторов, угнетают нормальное развитие фетоплацентарной единицы, вне зависимости от иницирующей причины (Чистякова Г.Н. и соавт., 2007; Долгих Т.П., 2011).

Особое значение имеет не только изменение уровня отдельных цитокинов, но и соотношение оппозиционных пулов, т. к. оно может отражать активность и тяжесть патологического процесса, а также уровень адапционно-компенсаторных реакций (Козинец Г.И. и соавт., 2001; Силков А.Н., 2011). Увеличение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  позволяют констатировать состояние повышенной активации мононуклеарных клеток в первом триместре беременности в ответ на рост антигенной нагрузки со стороны плода. Одновременное повышение в первом триместре уровня ИЛ-4 отражает влияние фактора, ограничивающего системную активацию материнского организма путем ингибирования усиленной продукции провоспалительных цитокинов. Инфекция также вызывает смещение акцента в цитокиновой сети с Th2 на Th1-зависимый путь иммунного ответа (Ширшев С.В., 1999). Имеются работы, в которых изучались основные маркеры эндогенной интоксикации и SIRS (Systemic Inflammation Response Syndrom: лейкоцитарный индекс интоксикации, молекулы средней массы, продукты перекисного окисления липидов, сорбционная способность эритроцитов, проницаемость эритроцитарных мембран, супероксиддисмутаза, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, интерферон- $\gamma$ ) при септических состояниях (Luis A. et al., 2006). Проведенный анализ показал важную роль интоксикации в развитии иммунного ответа, опосредованного цитокинами (Беспалова И.Д., 2004; Жидовинов А.А. и соавт 2007).

Выявлена прямая достоверная связь между уровнем ФНО- $\alpha$  в сыворотке и выраженностью воспалительного процесса в печени (Редькин Ю.В., Дронь Е.В., 2007). Не исключено, что взаимосвязь выраженности и недостаточности питания с повышением уровня ФНО- $\alpha$  сыворотки крови означает, что этот цитокин вовлечен в механизм потери массы тела (Акимова Л.А. и соавт., 2008).

Понятие «цитокины» объединяет большое количество эндогенных биологически активных соединений, включающих интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, трансформирующие факторы, факторы некроза опухоли и ряд других соединений, участвующих в развитии широкого спектра иммунологических реакций, в том числе и при инфекционном воспалении ( Agui T. et al., 1994; Dewito W. et al., 1995; Tsukagoshi H.

et al., 1995; Ройт А. и соавт., 2000; Тотолян А.А., Фрейдлин И.С., 2000; Ярилин А.А., 2001; Pawankar R., 2003; Цыган В.Н., 2011).

Являясь продуктами клеток иммунной системы, цитокины играют важную роль в ее функционировании и служат связующим звеном между иммунной и другими системами организма при различных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы, а воспалительная реакция, формирующаяся с их участием, служит основой развития иммунного ответа (Пауков В.С., Кауфман О.Я., 1998; Фрейдлин И.С., 1998; Шичкин В.П., 1998; Черешнева М.В., 2000; Сенников С.В. и соавт., 2005; Цибулькин А.П., 2006; Корожанова Л.К. и соавт., 2008; Маммаев С.Н. и соавт., 2008; Маланичева Т.Г., 2017; Пикуза О.И., 2017). В норме в кровотоке присутствуют следовые количества цитокинов, недостаточные для проявления системных эффектов (Симбирцев А.С., 2004). Без антигенной стимуляции иммунной системы цитокиновая сеть функционирует на минимальном уровне (Denkers E.Y. et al., 2003).

Синтез цитокинов и экспрессия их рецепторов, достаточная для развития ответа на эти факторы, осуществляются при действии на клетки иммунной системы антигенов или иных стимулирующих агентов (Потапнев М.П., 1995; Пинегин Б.В. и соавт., 1996; Bergoin C. et al. 2002). В патогенезе заболеваний легких также значимое место отводится цитокинам – низкомолекулярным белкам, чья биологическая активность осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на клеточных мембранах (Пикуза О.И., 2017). Рядом авторов уровни цитокинов рассматриваются как важные биомаркеры воспалительной реакции респираторного тракта, при этом тяжесть и индивидуальный прогноз у пациентов определяется степенью выраженности иммунологических нарушений, дисбаланса клеточных факторов иммунитета и цитокинов (Жестков А.В. и соавт., 2008; Разумов В.В., Еселевич В.А., 2008). В патогенезе развития бронхолегочной патологии, как выявлено в последние годы, играет роль не только экспрессия, но и полиморфизм генов цитокинов (Байгозина В.А., Совалкин В.И., 2008). К общим свойствам для всей группы цитокинов относят усиление адгезии и агрегации лейкоцитов, а также гиперкатаболический и гипердинамические эффекты. Именно цитокины являются медиаторами первого ряда, которые сами способны вызывать каскады гуморальных реакций. Одной из групп

цитокинов являются интерлейкины. Интерлейкины продуцируются различными клетками организма и являются факторами взаимодействия между клетками всех органов и систем (Югай Ю.В. и соавт., 2013). Во многих случаях они проявляют себя как факторы аутокринной регуляции (Гаджиев Д.Н. и соавт., 2017). Рядом авторов предложено использование определения интерлейкинов в качестве маркеров для комплексной оценки состояния пациентов при различной патологии (Карпова Н.Ю. и соавт., 2008; Деткова А.А. и соавт., 2008; Настрадаин О.В. и соавт., 2008; Панахов Н.А. и соавт., 2017).

Цитокины обладают плеiotропным действием, избыточностью и множественностью функций, т.е. могут действовать на многие клетки, а в ряде случаев разные цитокины выполняют одну и ту же функцию. Они условно подразделяются на провоспалительные и противовоспалительные и, вероятно, развитие и исход воспаления тесно связаны с их балансом (Kusters J.G. et al., 2006; Панахов Н.А. и соавт., 2017). Основными провоспалительными интерлейкинами, отвечающими за стимуляцию системного ответа в острой фазе, являются интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли (ФНО). ИЛ-1 и ФНО стимулируют синтез ИЛ-8 (Clark B.D. et al., 1986; Danis V.A. et al., 1995; Buchs N. et al., 2001; Suzuki T. et al., 2004; Герцог О.А. и соавт., 2005; Громова А.Ю. и соавт., 2005; Вахитов Х.М., 2010). ИЛ-1 обуславливает пусковые реакции иммунитета, играет ключевую роль в развитии воспаления, участвует в регуляции гомеостаза, является медиатором взаимодействий между иммунной и нервной системами (Громова А.Ю., Симбирцев А.С., 2005). ФНО и ИЛ-1 обладают способностью к прямому транскрипционному воздействию на продукцию других интерлейкинов, приводящему к развитию выраженного ответа на инфекционную агрессию (Смирнов И.Е. и соавт., 2006). В большинстве случаев в сыворотке крови здоровых доноров ФНО не определяется, либо находится на очень низком уровне, не превышая 50 пг/мл, однако при развитии патологии этот уровень может возрастать в несколько раз (Strieter R.M. et al., 1993; Полупанова Ю.А., 2007). Интересным представляется тот факт, что продукция ФНО в ответ на стандартные стимулы значительно варьирует, причем в популяции встречаются стабильные низкопродуцирующие или



высокопродуцирующие фенотипы, хотя структура синтезируемого белка остается неизменной (Рыдловская А.В., Симбирцев А.С., 2005). Так, у 46% часто болеющих детей отмечено более чем в 2 раза снижение индуцированной продукции ФНО по сравнению с эпизодически болеющими детьми (Цсейнова Н.Н. и соавт., 2008). ФНО, с одной стороны, играет важную роль в регуляции нормальной дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой – выступает в роли медиатора патологических иммуновоспалительных процессов при различных заболеваниях человека (Dinarello С.А., Moldawer L.L., 2000; Dinarello С.А., Moldawer L.L., 2002; Алексеева Е.И. и соавт., 2008).

При этом блокада синтеза ФНО с помощью моноклональных антител приводит к подавлению образования интерлейкина-1 и других провоспалительных медиаторов, включая гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-6, ИЛ-8 и другие хемокины. В практической медицине используются биологические ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб).

Перечисленные эффекты стимулируют формирование в полиморфноядерных нуклеарах «кислородного взрыва», результатом которого является мощный хаотичный выброс этими клетками в кровотоки огромного количества субстанций, обладающих разнонаправленными эффектами и являющимися в свою очередь также медиаторами воспаления (Маянский А.Н. и соавт., 1999; Алексеев Н.А., 2002).

Активным ингибитором продукции ИЛ-1 считают ИЛ-4. ИЛ-4 является главным продуктом Th2-клеток, стимулирует их дифференцировку. Он обуславливает пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, влияет на развитие кроветворных клеток, на макрофаги, базофилы, обладает противовоспалительным и противоопухолевым действием. Так, выявлено, что у больных с фиброзирующим альвеолитом в ранний период (до 3 лет) отмечается повышение содержания ИЛ-8 в 2-10 раз по сравнению с контролем, и статистически значимое увеличение ИЛ-4 в 1,9-3 раза, что приводит к нарушению соотношения TH1/TH2 в сторону большей активности TH2 лимфоцитов (Дорошенкова А.Е., Фролова Т.И., 2008). ИЛ-8 или фактор аттракции нейтрофилов (NAP-1), относится к группе хемоаттрактивных пептидов –  $\alpha$ -хемокинов, обладает выраженными

провоспалительными свойствами, продуцируется многими типами клеток. (Hoch R.C. et al., 1993; Tanaka H. et al., 1996). Основным биологическим эффектом ИЛ-8 является индукция хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и других клеток системы иммунитета. Уровень ИЛ-8 повышается при хроническом и рецидивирующем легочном воспалении (Симбирцев А.С., 1999; Бакенова Р.А., 2008; Макарова Г.А., 2008). Установлено, что продукция ИЛ-8 увеличивалась пропорционально степени окисления ЛПНП (Caspar-Bauguil S. et al., 1999). Одним из стимулирующих факторов продукции провоспалительных цитокинов является С-реактивный белок (Галкина Е.В. и соавт., 2000; Титов В.Н., 2004; Gould J.M. et al., 2001).

Кроме того, показано, что ИЛ-8 продуцируется альвеолярными макрофагами и нейтрофильными гранулоцитами (Швыдченко И.Н. и соавт., 2005). Однако, данная функция макрофагальной системы ослаблена у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями, хроническим бронхитом, что, по-видимому, влечет за собой обострение воспалительного процесса в бронхах (Marguet C. et al., 1999; Середа Е.В., 2002; Man A.L. et al., 2004; Кушелевская О.В., 2007). При заболеваниях органов дыхания, в частности, при рецидивирующих острых респираторных заболеваниях, хроническом бронхите выявлено повышение ИЛ-8, ИЛ-5,  $\gamma$ -интерферона и ФНО. В то же время показано снижение ИЛ-4 и  $\gamma$ -интерферона у больных бронхиальной астмой. Гиперпродукция ИЛ-4 указывает на превалирующую роль Th2-опосредованных механизмов развития аллергии у детей БА (Аршба С.К., 2008). Установлено, что потеря возможности к супрессии синтеза ИЛ-4 является формой предрасположенности к атопии (Асанов А.Ю. и соавт., 2008). ИЛ-4, продуцируемый Th2-лимфоцитами, определяет численность дендритных CD1a<sup>+</sup> клеток в слизистой оболочке дыхательных путей. Поэтому численность мукозальных CD1a<sup>+</sup> дендритных клеток коррелирует с числом клеток, продуцирующих ИЛ-4 [Bertorelli G. et al., 2000].

Угнетение выработки цитокинов отмечено и при остром бронхолите, а также при воздействии табачного дыма (McCusker C. et al., 2002; Ciprandi G. et al., 2004; Babu P.V. et al., 2004; Pitrez P.M. et

al., 2004; Qvarfordt I. et al., 1998; Vachier I. et al., 2004; Laan M. et al., 2004; Puneet P. et al., 2005).

Таким образом, значение цитокинов является определяющим в индуктивной фазе иммунного ответа, когда они обуславливают развитие базовых реакций макрофагов и антигенспецифических клеток: взаимодействие этих клеток с лимфоцитами, активацию и пролиферацию последних, в определенной степени – формирование клеток-эффекторов (Балаболкин И.И. и соавт., 2000; Родионова О.Н. и соавт., 2011; Головкин А.С. и соавт., 2015).

На поздних этапах иммунного ответа, в период реализации эффекторных иммунологических функций роль цитокинов становится менее значимой (Антонова А.А., 2007). Являясь универсальными регуляторами, цитокины опосредуют и обменные нарушения при воспалении (Li Q., 2005).

Выброс цитокинов способствует снижению утилизации жирных кислот и триглицеридов за счет подавления активности липопротеинлипазы. Заметная роль в интенсификации этого процесса принадлежит модифицированным атерогенным липопротеидам, которые действуют подобно интерлейкинам (Доценко Э.А. и соавт., 2001). Многие цитокины, включая ФНО, интерлейкины, интерфероны, повышают уровень сывороточных триглицеридов (Огурцов Р.П. и соавт., 1998).

Цитокины усиливают синтез печеночного холестерина, а также снижают уровень ЛПВП и нарушают их состав. Содержание свободного холестерина также увеличивается. Эти изменения в метаболизме липидов и липопротеидов могут быть положительными: липопротеины конкурируют с вирусами за клеточные рецепторы, связывают токсины. Предполагается, что цитокины индуцируют существенные изменения в липидном метаболизме, которые приводят к гиперлипидемии, являющейся частью неспецифического иммунного ответа (Andersen H.O. et al., 1997). Цитокины широко вовлекаются в процесс атерогенеза. В атероме найдены такие цитокины, как ИЛ-1, ФНО и прочие. В развитии ряда выраженных метаболических нарушений цитокины играют ключевую роль: так ФНО и ИЛ-1, активируя липазу липопротеидов, приводят к развитию анорексии и кахексии (Walsh T., 1991). Окисленные ЛПНП при патологии органов дыхания индуцируют экспрессию различных

генных продуктов. Они значительно усиливают экспрессию «тканевого» фактора, вызванную бактериальными липополисахаридами (ЛПС), не влияют на вызванную ЛПС продукцию ИЛ-8, но подавляют ЛПС – индуцированную секрецию ФНО. Обнаружено также, что не нативные, а окисленные ЛПП индуцируют продукцию ИЛ-8.

По мнению Walsh T. (1991), ключевая роль в развитии синдрома анорексии и кахексии отводится цитокинам, продуцируемым макрофагами. Среди них наибольшее значение имеют ФНО или кахексин и интерлейкин-1. Под влиянием ИЛ-1 происходит специализация «наивных» Т-лимфоцитов. Активация Т-лимфоцитов приводит к иммунному ответу с доминированием цитокинов, продуцируемых лимфоцитами TH2 (Liew F.Y., 2002). Фагоциты секретируют ИЛ-1 для активации лимфоцитов (Булатова Е.М. и соавт., 2008). Если принять во внимание существующие литературные сведения о том, что организм человека отвечает на различные инфекционные инвазии, травмы, аллергены специфическими изменениями липидного обмена, приводящими в конечном итоге к сохранению энергетически важных субстратов в условиях пищевого голода и энергетического дефицита, можно заключить, что метаболические и иммунные пути регуляции имеют общие точки пересечения. Многие гормоны, цитокины, сигнальные белки, транскрипционные факторы и биологически активные липиды могут выполнять роль факторов, регулирующих энергетический и липидный обмен и иммунный ответ (Шапкин Б.Г. и соавт., 2011). Острый воспалительный ответ вызывает специфические изменения липидного обмена в крови, печени, жировой ткани и других органах и клетках организма (Сергеева Е.Г. и соавт., 1999). Изменения липидного обмена в большинстве случаев при инфекционном и асептическом воспалении характеризуются ростом уровня триглицеридов (ТГ), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) крови. Физиологический смысл роста ЛПОНП, вероятно, заключается в создании первого барьера защиты от бактериальной и вирусной инвазии. Это утверждение основано на способности ЛПОНП эффективно связывать и инактивировать бактерии и вирусы. Различные воспалительные стимулы, такие, как бактериальные

липополисахариды (ЛПС) и провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$  и  $\beta$  (ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$ ), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, интерферон- $\alpha$  (IFN), лейкемия ингибирующий фактор (LIF), цилиарный нейротропный фактор (CNTF), ростовой фактор нервов (NGF), фактор активации тромбоцитов (PAF) и другие, – быстро (уже на 2-й час после введения) вызывают универсальную индукцию синтеза жирных кислот (ЖК) в печени и развитие, в эксперименте, триглицеридемии, которая достигает максимума через 24 ч (Душкин М.И. и соавт., 2007). Изучение различных показателей иммунного спектра используется для оценки эффективности антибактериальной терапии, реабилитационной иммунотерапии рецидивирующих заболеваний органов дыхания у детей. Обсуждаются проблемы, прежде всего, обусловленные практической невозможностью исследования всех уже известных цитокинов и сложности объективной оценки истинного состояния цитокиновой регуляции (Бережная Н.М., 2007; Шапкин Ю.Г. и соавт., 2011).

Примерами сложности интерпретации изучения цитокинового статуса могут быть практически все патологические процессы и некоторые из них представлены выше (Fort M.M. et al., 2001; Benczik M., Gaffen S.L., 2004; Distler J.H. et al., 2005).

Цитокиновая регуляция при различной патологии, как правило, осуществляется многими цитокинами, отдельные биологические эффекты которых идентичны, а многие цитокины способны взаимодействовать с одними и теми же рецепторными комплексами, что обеспечивает большие компенсаторные возможности этой регуляции (Ghoreschi K. et al., 2003; Гаджиев Д.Н. и соавт., 2015).

Указанные свойства отдельных цитокинов объясняют, почему определение некоторых из них у больных при различных заболеваниях во многих случаях не отражает клинических особенностей заболевания и поэтому отсутствие соответствующей корреляции не является основанием для однозначных выводов. Заслуживает более пристального внимания факт, согласно которому источниками интерлейкинов могут быть не только Т-лимфоциты, а также другие клетки (моноциты, естественные киллеры, тучные клетки, активированные антиген-презентирующие клетки, кератиноциты (Grone A., 2002). Несмотря на то, что цитокиновая регуляция происходит с участием многих цитокинов, и эта регуляция

не имеет специфического характера, становится возможным на основании биологических эффектов отдельных цитокинов отдавать предпочтение тем из них, которые особенно активно включаются в патогенез конкретной патологии (Wang G. et al., 2003; Pelletier M. et al., 2004; Strengell M. et al., 2004; Wang M. et al., 2005; Zeng R. et al., 2005).

Острый воспалительный ответ вызывает специфические изменения липидного обмена в крови, печени, жировой ткани, других органах и клетках организма (Маянский А.Н., Пикуза О.И., 1993; Лютов Н.Г., 2001; Khovidhunkit W. et al., 2004; Макрушина Л.В., 2002).

Данные литературы убедительно свидетельствуют о существовании тесной связи между функциями липидтранспортной системы и системы иммунитета. Как установлено, липиды и их метаболиты оказывают иммуномодулирующее влияние, в то же время биологически активные молекулы, синтезированные иммунокомпетентными клетками, в определенной мере являются регуляторами липидного обмена. Показано, что гиперхолестеринемия легкой и умеренной степеней соответствует большей функциональной активности системы иммунитета. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток на транскрипционном уровне при остром воспалении, является необходимым условием реализации системных изменений липидного метаболизма и иммунных реакций при воспалении (Chawla A. et al., 2001; Beigneux A.P. et al., 2002; Kim M.S. et al., 2003).

Приведенные экспериментальные и клинические данные подчеркивают наличие тесной функциональной связи между метаболическими, иммунными и мембранными процессами, которые обуславливают или могут быть обусловлены патологией.

## ГЛАВА 7

### Про- и противовоспалительные цитокины при внебольничных пневмониях и необструктивных бронхитах у детей

В связи с большим значением интерлейкинов в реализации бронхо-легочного воспаления, для диагностики степени выраженности последнего было проведено исследование уровней ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  у детей исследуемых групп. При анализе уровня цитокинов выявлено (табл. 7.1), что предельно низкими оказались значения всех исследуемых интерлейкинов и ФНО- $\alpha$  у здоровых детей. Полученные нами данные соответствуют литературным и подтверждают, что при отсутствии острого воспалительного процесса уровни интерлейкинов и ФНО- $\alpha$  остаются на низком уровне.

**Таблица 7.1.**

*Уровень интерлейкинов плазмы крови у детей исследуемых групп*

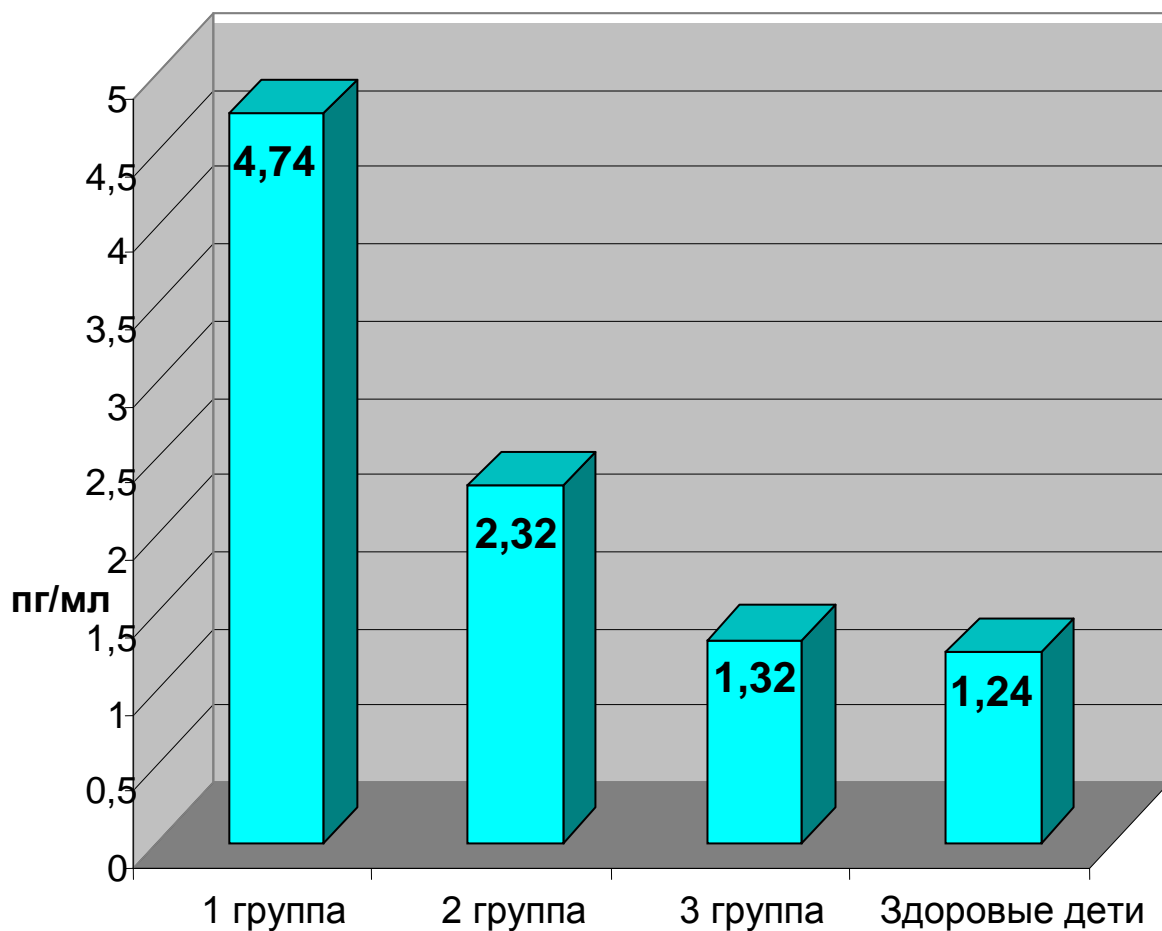
показатели группы	ИЛ-1 пг/мл	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ФНО- $\alpha$ пг/мл
1 группа n=64	4,74 $\pm$ 0,81***	42,10 $\pm$ 1,11**	156,4 $\pm$ 2,66***	11,4 $\pm$ 0,19***
2 группа n=48	2,32 $\pm$ 0,22*	46,81 $\pm$ 1,32*	49,1 $\pm$ 0,72*	3,92 $\pm$ 0,11*
3 группа n=46	1,32 $\pm$ 0,09	17,12 $\pm$ 0,26*	34,8 $\pm$ 0,21*	1,21 $\pm$ 0,12
Здоровые дети n=27	1,24 $\pm$ 0,12	2,08 $\pm$ 0,24	11,92 $\pm$ 0,91	1,17 $\pm$ 0,41

\* - $p < 0,05$  при сравнении с контролем;

\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении 3 и 1 и с контролем;

\*\*\*-  $p < 0,05$  при сравнении 3 и 1, 2 и 1, 1 и контроль;

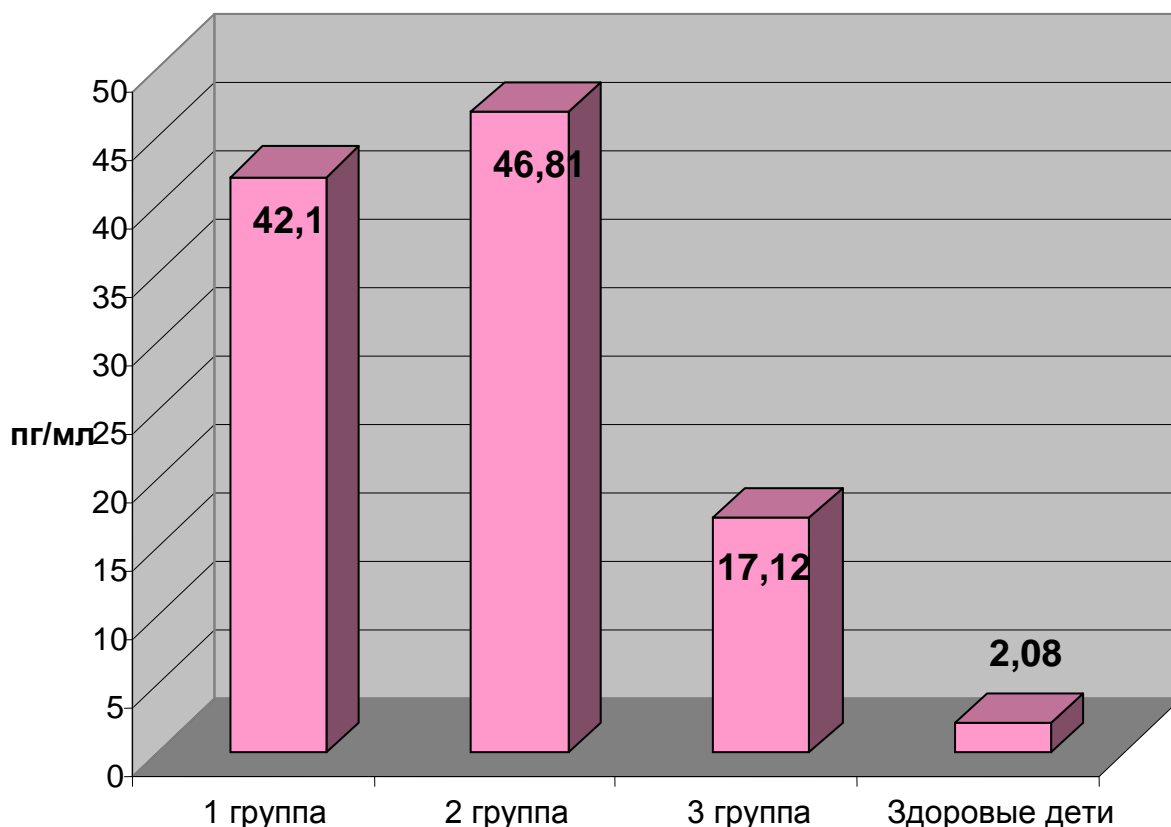
Значение ИЛ-1 было максимальным в группе детей с внебольничной пневмонией (4,74 $\pm$ 0,81 пг/мл) и достоверно превышало этот показатель у детей других групп. Значимый рост ИЛ-1 по сравнению со здоровыми детьми отмечен и в группе детей с бронхитами. (Рисунок 7.1.)



*Рисунок 7.1. Уровень интерлейкина 1 в детей обследованных*

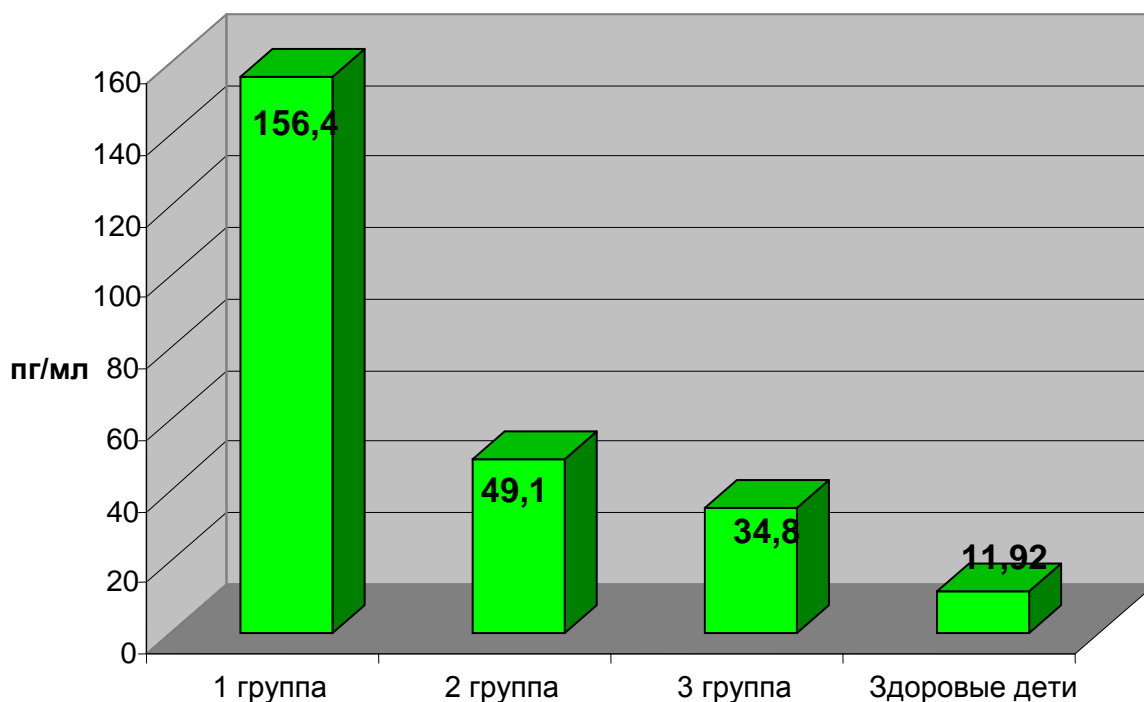
Уровень данного показателя в 3 группе был существенно ниже, чем в 1-й и 2-й группах, и сопоставим с соответствующим показателем контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Таким образом, высокие значения ИЛ-1 в группах больных детей свидетельствуют о его активном участии в регуляции воспалительных и иммунных процессов у детей с бронхолегочной патологией. Уровень ИЛ-4 в группах больных детей был достоверно выше, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), при этом абсолютные значения различались в 20 раз. (Рисунок 7.2.)





*Рисунок 7.2. Уровень интерлейкина 4 у детей обследованных групп*

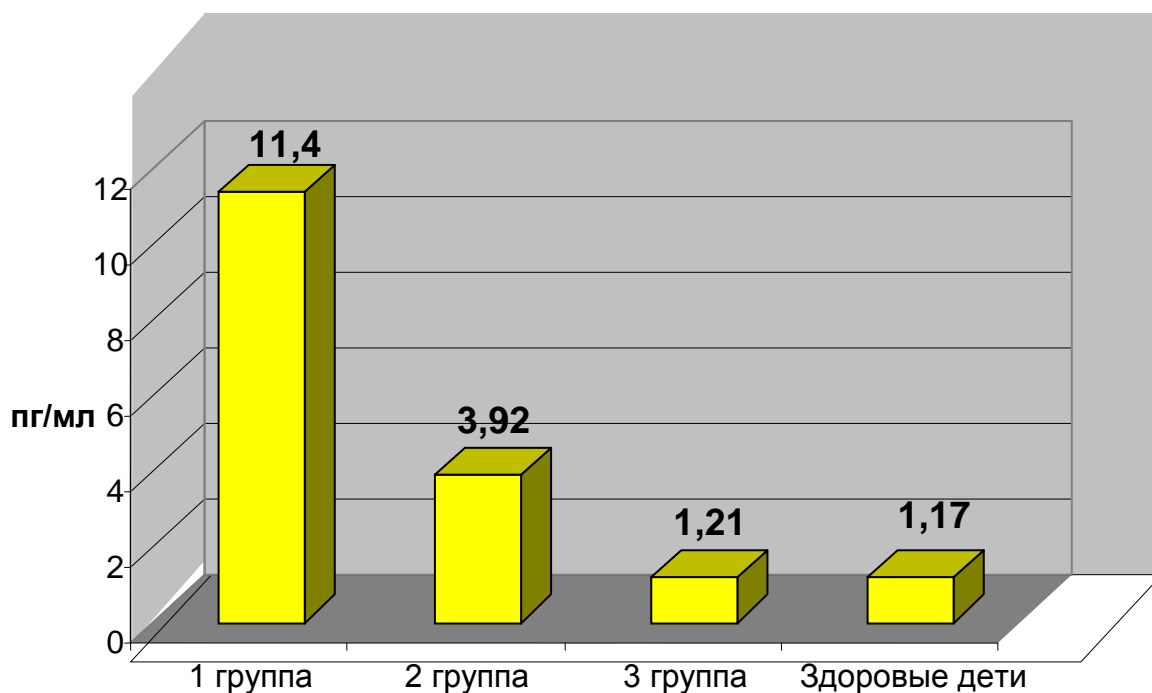
Причем максимальная активность этого показателя выявлена у детей с бронхитами ( $46,81 \pm 1,32$  пг/мл) и в группе детей с пневмониями. Поэтому использование этого показателя для дифференциальной диагностики необструктивного бронхита и внебольничной пневмонии, на наш взгляд, не информативно. Следует особо отметить значительное повышение уровня ИЛ-4 в 3 группе ( $17,12 \pm 0,26$  пг/мл) по сравнению с контролем, что указывает на возможность использования данного показателя в качестве ретроспективного диагностического критерия перенесенной пневмонии и бронхита и в отдаленные периоды реконвалесценции. Значительная динамика отмечена при анализе активности ИЛ-8: при пневмониях –  $156,4 \pm 2,66$  пг/мл; при бронхитах –  $49,1 \pm 0,72$  пг/мл; в 3 группе –  $34,8 \pm 0,21$  пг/мл; у здоровых детей –  $11,92 \pm 0,91$  пг/мл. (Рисунок 7.3.)



*Рисунок 7.3. Уровень интерлейкина 8 у детей обследованных групп*

Таким образом, выявленный нами рост уровней ИЛ-8 и ИЛ-1 прямо пропорционален степени выраженности бронхо-легочного воспаления, что позволяет расценивать их изменения при бронхитах и пневмониях как важный дифференциальный критерий воспаления.

При сравнении значений ФНО- $\alpha$  у детей исследуемых групп также выявлена прямая зависимость роста показателя от активности бронхо-легочного процесса, что согласно литературным данным указывает на наличие активного бактериального инфицирования при респираторной патологии. (Рисунок 7.4.)



*Рисунок 7.4. Уровень ФНО-α у детей обследованных групп*

При этом следует заметить четкий параллелизм в росте уровня ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО-α в зависимости от нозологической формы воспалительного процесса. С учетом сказанного можно, по-видимому, говорить о тесной взаимосвязи функционирования ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО-α. Таким образом, при данном анализе выявлено, что рост уровня исследуемых интерлейкинов и ФНО-α отражает степень выраженности воспалительного легочного процесса, активность этих показателей в группе здоровых детей минимальна.

Представляло интерес определение уровня интерлейкинов плазмы крови в зависимости не только от нозологии, но и с учетом различных клинических форм бронхитов и пневмонии, учитывая выявленные дифференциально-диагностические различия показателей интерлейкинов у детей исследуемых групп.

Исследование во 2-й группе (табл. 7.2) выявило высокую активность интерлейкинов и ФНО-α у детей с рецидивирующим бронхитом по сравнению с острым бронхитом.

**Таблица 7.2.**

*Уровень интерлейкинов плазмы крови у детей при различных клинических формах бронхита*

показатели подгруппы	ИЛ-1 пг/мл	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ФНО-α пг/мл
Острый бронхит n=29	2,01±0,12*	41,81±1,01*	46,86±0,52*	3,69±0,12*
Рецидивирующий бронхит n= 19	3,13±0,21	48,17±0,97	56,12±1,01	4,01±0,09

\* -p<0,05 при сравнении двух групп;

При этом достоверные различия отмечены в значениях ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО-α, которые составили при остром бронхите соответственно 2,01±0,12 пг/мл, 41,81±1,01 пг/мл, 46,86±0,52 пг/мл и 3,69±0,12 пг/мл, а при рецидивирующем повышению их достигло соответственно 3,13±0,21 пг/мл, 48,17±0,97 пг/мл, 56,12±1,01 пг/мл и 4,01±0,09 пг/мл. Рост исследуемых показателей при рецидивирующем бронхите, возможно, отражает более высокую воспалительную активность на клеточном уровне. Данные различия позволяют использовать определение уровней интерлейкинов для оценки прогноза течения бронхитов.

Аналогичное исследование нами проведено в группе детей с различными клиническими формами пневмоний (табл. 7.3): очаговая, очагово-сливная, сегментарная и долевая.

**Таблица 7.3.**

*Уровень интерлейкинов плазмы крови у детей при различных клинических формах пневмонии*

№	показатели подгруппы	ИЛ-1 пг/мл	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ФНО-α пг/мл
1.	Очаговая n=31	4,03±0,31*	39,02±0,97*	121,12±1,58*	9,99±0,11*
2.	Очагово-сливная n=12	4,54±0,76**	41,11±1,21**	149,74±1,91**	10,87±0,37**
3.	Сегментарная n=7	5,48±0,86	46,53±0,77	161,19±1,32	12,74±0,81
4.	Долевая n=14	6,16±0,37	49,12±0,62	188,13±1,17	14,11±1,12

\* -p<0,05 при сравнении 4 и 1

\*\* - p<0,05 при сравнении 4 и 2

Из таблицы 7.3. видно, что при очаговой пневмонии наблюдались минимальные значения интерлейкинов и ФНО- $\alpha$ , которые имели тенденцию к постепенному росту при очагово-сливной и сегментарной пневмонии, достигая максимальных значений при долевой пневмонии. Это указывает на дифференцированность выработки цитокинов в зависимости от обширности поражения легочной ткани. Интересен тот факт, что уровень ИЛ-4 при пневмониях ( $42,10 \pm 1,11$  пг/мл) практически идентичен таковому при остром бронхите ( $41,81 \pm 1,01$  пг/мл), что, возможно затруднит его использование, в отличие от ИЛ-1, как дифференциального критерия при этих формах бронхо-легочного воспаления. Между тем, анализ значений ИЛ-4 показал, что уровень его у детей с бронхитами и в 3 группе достоверно превышал значения в контрольной группе. Следовательно, изучение ИЛ-4 позволяет регистрировать воспалительный процесс, как в остром периоде, так и указывает на его незавершенность в периоде ремиссии. Хотя следует подчеркнуть, как мы уже отметили, что в качестве дифференциально-диагностического маркера при пневмонии и бронхите он практически мало информативен. В отличие от ИЛ-4, результаты исследования ИЛ-8 позволили выявить значительный рост его уровня, прямо пропорциональный степени выраженности бронхо-легочного воспаления. Так при очаговой пневмонии уровень ИЛ-8 составил  $121,12 \pm 1,58$  пг/мл, при очагово-сливной –  $149,74 \pm 1,91$  пг/мл, при сегментарной –  $161,19 \pm 1,32$  пг/мл, и был максимальным при долевой пневмонии –  $188,13 \pm 1,17$  пг/мл. Интересен факт однонаправленности изменения показателя ИЛ-8 с динамикой ИЛ-1. Следовательно, тестируя показатели разных интерлейкинов, можно использовать их комплексное определение как важный дифференциальный критерий воспаления. Представленные результаты выявили, что рост интерлейкинов и ФНО- $\alpha$  происходит не только у детей с острым воспалительным процессом (1 и 2 групп), но и у детей 3 группы. При этом у детей, перенесших бронхит и пневмонию, также отмечено различие в уровне интерлейкинов, что отражает неоднозначную динамику данных показателей в отдаленном периоде после перенесенной респираторной патологии. Все исследуемые показатели были ниже у детей, перенесших бронхит, чем у детей, перенесших пневмонию (табл. 7.4.).

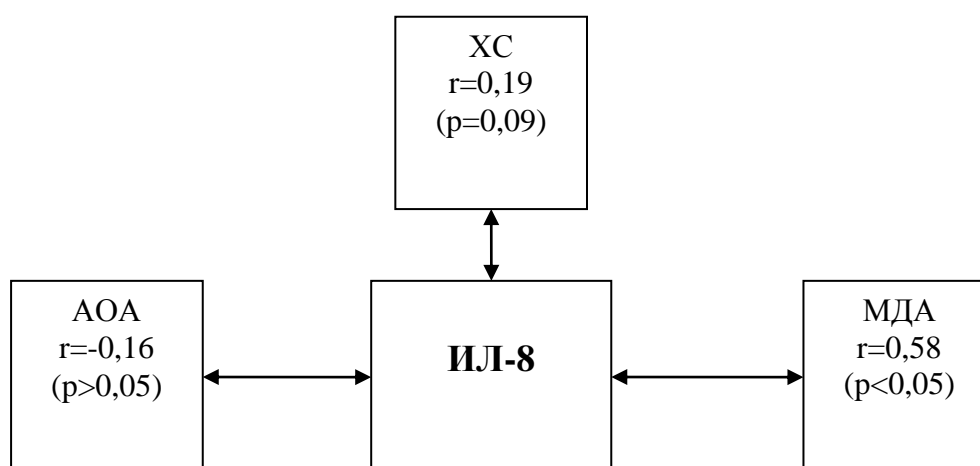
**Таблица 7.4.**

*Уровень интерлейкинов плазмы крови у детей 3 группы*

показатели подгруппы	ИЛ-1 пг/мл	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ФНО-α пг/мл
Перенесшие бронхит 27 чел.	1,26±0,10	14,11±0,16*	30,12±0,17*	1,15±0,09
Перенесшие пневмонию 19 чел.	1,47±0,08	19,91±0,29*	41,11±0,26*	1,31±0,08

\* - $p < 0,05$  при сравнении двух групп

При этом значения ИЛ-1 и ФНО-α после перенесенного бронхита были практически идентичны показателям здоровых детей, тогда как уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 значительно их превышал. У детей после перенесенной пневмонии показатели ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО-α достоверно превышали соответствующие показатели в контрольной группе. В целом, вышесказанное позволяет говорить о менее значительных изменениях в уровне цитокинов после перенесенного бронхита, чем после перенесенной пневмонии. Данная динамика интерлейкинов дает возможность диагностировать и дифференцировать перенесенные бронхо-легочные заболевания в катамнезе. Причина, по которой не происходит нормализации цитокинового профиля, возможно, кроется в сохранении метаболических сдвигов после перенесенных заболеваний, способных замыкать порочный круг системного воспаления.



*Рисунок 7.5. Корреляция между уровнями ИЛ-8, ХС, АОА и МДА*

Для уточнения характера связи уровней исследованных показателей был проведен корреляционный анализ (рис.7.5.).

Прямая корреляция средней интенсивности обнаружена между уровнем ИЛ-8 и концентрацией МДА  $r=0,58$  ( $p<0,05$ ) и слабая обратная корреляционная связь между ИЛ-8 и уровнем суммарной АОА  $r = -0,16$  ( $p>0,05$ ).

Обобщая выше приведенные данные, можно констатировать наличие прямой зависимости между тяжестью бронхо-легочного воспаления и ростом уровня интерлейкина 1, 8 и ФНО- $\alpha$ . В целом индуцированная продукция цитокинов позволяет оценить потенциальные возможности активации клеток, что очень важно для оценки иммунологической реактивности. Сниженная индуцированная продукция цитокинов может служить одним из признаков иммунодефицитного состояния. В наших исследованиях отсутствие повышения уровня ИЛ-4 в 1 группе можно расценивать как индикатор снижения иммунологической резистентности у данного контингента. Важно отметить, что у детей с бронхо-легочными заболеваниями, как мы отмечали ранее, отмечались и выраженные изменения липидного спектра крови. При этом следует подчеркнуть однонаправленность сдвигов, проявляющуюся в одновременном росте уровня интерлейкинов и выраженности дислипидемии – в меньшей степени при бронхитах и в большей – при пневмонии. Если учесть, что именно данным компонентам или системам принадлежит регулирующая роль в поддержании адекватных процессов ПОЛ, то можно, по-видимому, говорить об интегрированном влиянии интерлейкинов и усугубляющейся дислипидемии на выраженность воспалительного процесса в бронхо-легочной системе.

Повышенный синтез ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8 у детей с внебольничными пневмониями, возможно, свидетельствовал о нарушении функций иммунной системы, контролирующей продукцию данных цитокинов и характеризовал крайнее напряжение провоспалительного звена системного ответа. И в этом случае гиперсекреция медиаторов воспаления носила скорее не защитный, а повреждающий характер. Проведенный корреляционный анализ позволил выявить сильную положительную связь между показателями провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  и абсолютным количеством нейтрофильных лейкоцитов, а также активным воспалительным процессом в легких у детей с внебольничной пневмонией (соответственно для ИЛ-1  $r=0,68$ ,  $p=0,001$ ,

$r=0,59$ ,  $p=0,04$ ; для ИЛ-8  $r=0,71$ ,  $p=0,006$ ,  $r=0,49$ ,  $p=0,051$ ; для ФНО- $\alpha$   $r=0,59$ ,  $p=0,01$ ,  $r=0,51$ ,  $p=0,02$ ).

Представлял интерес анализ динамики показателей интерлейкинов в остром периоде респираторного заболевания. Динамическое наблюдение за детьми с пневмонией показало, что содержание ИЛ-1 в крови детей с острыми пневмониями изменяется в зависимости от периода заболевания и тяжести течения процесса. После проведенного комплексного лечения внебольничной пневмонии (1 группа) у 81% детей продукция ИЛ-1 снизилась до  $1,34 \pm 0,27$  пг/мл и достоверно не отличалась от показателей здоровых детей. У 19% (12 человек), в число которых вошли 8 детей с долевой, 1 – сегментарной и 3 ребенка с тяжелым течением очаговой пневмонии, уровень ИЛ-1 также снижался по сравнению с исходным, но не достиг уровня здоровых детей. Повышенное содержание ИЛ-1 в крови детей с тяжелым течением внебольничной пневмонии в период реконвалесценции свидетельствует о незавершенности у них воспалительного процесса. Во 2-й группе динамическое наблюдение за уровнем ИЛ-1 показало, что после проведенного лечения только у 3 (6%) детей его значения не достигли нормы.

Динамика показателя ИЛ-4 в 1 группе выявила у 53 детей (83%) его снижение в среднем до  $33,59 \pm 2,1$  пг/мл ( $p > 0,05$ ) после проведенного курса лечения. При этом у 4 детей с тяжелым течением очаговой пневмонии, 2 детей с очагово-сливной и 5 детей с долевой пневмонией показатель ИЛ-4 в период реконвалесценции имел тенденцию к росту ( $p > 0,05$ ). Вышеописанная динамика свидетельствует о нарушении продукции и рецепции ИЛ-4 у детей с тяжелым течением внебольничной пневмонии, которое может приводить к глубоким дефектам антиинфекционной защиты и усугублять прямое повреждающее действие микроорганизмов и их токсинов на легочную ткань. Во 2 группе после проведенного лечения уровень ИЛ-4 у 91% детей достоверно снижался в среднем до  $26,1 \pm 1,41$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), но не достигал уровня показателей здоровых детей.

Наблюдение в динамике за концентрацией ИЛ-8 выявило, что при внебольничной пневмонии его содержание в крови достоверно изменяется в зависимости от периода заболевания. На этапе реконвалесценции у 88% детей произошло достоверное снижение продукции ИЛ-8 в среднем до  $57,5 \pm 2,17$  пг/мл, но при этом значимо превосходило контроль. У 12% детей с тяжелым течением пневмонии



изменение уровня ИЛ-8 по сравнению с исходным было незначительным. При динамическом наблюдении за детьми, больными бронхитом, выявлено достоверное снижение данного показателя у всех больных после курса лечения, при этом у 37% из них его величина снизилась до контрольных значений.

После курса лечения у всех детей с очаговой, очагово-сливной, у 78% с сегментарной и 70% с долевым формами пневмонии уровни ФНО- $\alpha$  достоверно уменьшились по сравнению с исходными. При этом у 13 детей с очаговой, 7 – с очагово-сливной, 2 – с сегментарной и 2 – с долевыми формами пневмоний показатель снизился до уровня контроля. При бронхите (2 группа) уровень ФНО- $\alpha$  в динамике достоверно снизился у всех детей, а его средние значения у 80% из них достигли контрольных значений.

Таким образом, количественное содержание цитокинов и их соотношения между собой, как правило, отражают динамику патологического процесса, коррелируют с активностью заболевания, что позволяет судить об эффективности проводимой терапии и строить прогнозы развития инфекционного воспалительного процесса.

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что повышение содержания провоспалительных цитокинов у детей с внебольничной пневмонией и необструктивным бронхитом можно рассматривать как системную воспалительную активацию, которая является важным фактором дестабилизации течения воспаления и сопровождается дисметаболическими нарушениями. Можно предположить, что различные воспалительные стимулы, такие, как провоспалительные цитокины, вызывают универсальную индукцию синтеза жирных кислот (ЖК) в печени и развитие дислипидемии. В связи с этим особый интерес представляет вопрос о соотношении воспалительной активации цитокинов, перестройки процессов липидного метаболизма и липопероксидации.

## ГЛАВА 8

### Проницаемость клеточной мембраны как маркер метаболических нарушений

Основной структурно-функциональной единицей живого организма является клетка, основу функционирования которой определяет клеточная мембрана (Ослопов В.Н., 2014). В структуре мембран главными составляющими являются слои липидов и белков. Мембранные нарушения определяют патологическое единство многих процессов (Постнов Ю.В., 2000; Бутусова В.Н., 2007; Джамбекова Г.С. и соавт., 2008). Клеточная мембрана обеспечивает избирательное проникновение в клетку и из нее молекул и ионов, необходимых для выполнения специфических функций клетки, поддерживает трансмембранную разницу электрического потенциала, специфику межклеточных контактов. Перенос ионов через клеточную мембрану с помощью переносчиков белковой структуры, включающий активный транспорт и облегченную диффузию, является неотъемлемой частью жизнедеятельности всех клеток организма человека в норме и при патологии (Vareesangthip K. et al., 2004; Набиуллина Р.Р., 2006). Выявлено, что изменение ионного транспорта может быть первичным или вторичным звеном патогенеза различных заболеваний (Ослопов В.Н., 1995; Wierzbicki A.S., 2001; Nabiullina R., et al., 2004; Ахметвалеева Ю.Н., 2007; Ослопов В.Н., 2012).

Одной из ион-транспортных систем является натрий-литиевый противотранспорт (НЛПТ) через мембрану эритроцита. Физиологическая роль данного ионного транспорта до сих пор дискутируется (Ослопова А.А., Карпов А.Н., 2003). Предполагается, что данная ион-транспортная система является чувствительным индикатором функционирования клеточных мембран, изменение состояния которых, в свою очередь, может инициировать патологию или, напротив, быть обусловленным патологическим процессом (Ахметзянов В.Ф., 1999; Ризванова Е.В., 2006; Хасанов Н.Р. и соавт., 2010, 2011).

Наиболее вероятными путями, непосредственно повышающими скорость НЛПТ, в настоящее время считаются механизмы фосфо-

рилирования, стимулированные инсулином, сниженная вязкость мембранных липидных ядер, изменение элементов цитоскелета и связанных с ним наружных белков, ответственных за мобилизацию и обратный захват ионов (Ослопов В.Н., Талантов В.В., 1994; Ослопов В.Н. и соавт., 1994). В проницаемости клеточных мембран и процессах перекисного окисления липидов важное значение принадлежит также ионам кальция (Тайбулатов Н.И., 2008).

Имеются доказательства генетического контроля за скоростью НЛПТ, однако до настоящего времени не определены гены, ответственные за данный ионный канал и катализаторы этого обмена (Tournoi K.J. et al., 1996). При рождении активность данной ион-транспортной системы отсутствует или очень незначительна. Однако уже к 4-7 дню жизни скорость НЛПТ достигает величины, которая не отличается от средних значений у взрослых (Adam J. et al., 1993; Hardman T.C. et al., 1998).

Величина скорости НЛПТ колеблется в зависимости от времени суток, фазы менструального цикла, повышается во время беременности (Adebaio G.I. et al., 1996; Adebaio G.I. et al., 1997).

Стабильность величины НЛПТ у отдельных взрослых индивидуумов наблюдалась в проспективном (в течение двух лет) исследовании (Petrov V.V. et al., 1994).

Выявлена взаимосвязь величины скорости НЛПТ у здоровых лиц с уровнем плазматических ТГ, креатинином крови, уровнем артериального давления, уровнем альдостерона плазмы, типом вегетативного реагирования, наследственной отягощенностью по гипертонической болезни, язвенной болезни желудка (Threvisan M. et al., 1996; Хасанова Д.Р., 1999; Абдулганиева Д.И., 2003; Маврина Л.И., 2003; Надеева Р.А. и соавт., 2004; Богоявленская О.В., 2004; Хасанов Н.Р. и соавт., 2010, 2011).

Биологические мембраны являются полупроницаемыми структурами. Они способны пропускать одни вещества и задерживать другие. Это создает возможность для концентрации различных веществ (ионов, субстратов, ферментов) в разных отделах клетки. Существует несколько путей реализации мембранной полупроницаемости: при пассивном транспорте происходит перемещение молекул по градиенту концентрации без затрат энергии; при облегченной диффузии транспорт веществ осуществляется с участием транспортных систем, способствующих прохождению веществ через двухслойную липидную оболочку

мембраны (каналы и/или белки-переносчики) по градиенту концентрации, без затрат энергии. При помощи белков-переносчиков транспортируются молекулы глюкозы, некоторые аминокислоты, анионы. Переносчики способны перемещать, по меньшей мере, два субстрата, поэтому их называют котранспортными системами. Один из субстратов – «принуждаемый» – всегда перемещается в направлении уменьшения электрохимического градиента, который создает первичный транспорт. Вторым субстрат – «принуждающий» – перемещается против активного градиента, если направление совпадает с потоком «принуждаемого». Явление носит название «котранспорт» (а переносчик – симпорт), разнонаправленного – «противотранспорт» (а переносчик – антипорт) (Tournoi K.J. et al., 1996; Ослопов В.Н., 2014).

Ионные каналы представляют собой белковую гидрофильную пору в мембране, через которую по электрохимическому градиенту проходят ионы  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Cl^-$ ,  $OH^-$ , причем просвет поры доступен с обеих сторон плазматической мембраны одновременно. При активном транспорте происходит перенос ионов против электрохимического градиента с участием молекул АТФ – первичный транспорт. Известны три насоса, участвующие в механизмах первичного транспорта: натрий-калиевый – выводит ионы натрия из клетки в обмен на калий, поддерживает трансмембранный градиент этих ионов, через регуляцию потоков воды обеспечивает постоянный объем клетки. Вторым по значению является  $Na^+$  – связанный трансмембранный транспорт различных молекул, участвующих в создании мембранного потенциала. Кроме того, к первичному транспорту относят протонный – электронейтральный обмен внеклеточного  $Na^+$  на внутриклеточный  $H^+$ , например, для поддержания кислой среды в желудке; кальциевый – откачивает ионы  $Ca^{++}$  из цитоплазмы против градиента концентрации во внутриклеточные депо кальция. При вторичном транспорте энергия поступает от спонтанного потока, обычно ионов  $Na^+$  или  $H^+$ , протекающего по градиенту, созданному активным первичным транспортом, а перенос вещества субстрата осуществляется сопряженно со спонтанным потоком (котранспорт) (Ослопов В.Н., 2014).

По данным И.Ю. Постнова (1985), показатель скорости НЛПТ «стабилен, находится под генетическим контролем и не зависит ни от возраста, ни от пола как у SHR, так и у человека...». Неслучайно

Г.Г. Арабидзе (1992) называл НЛПТ «жестко» генетически детерминированным признаком.

Повышенная проницаемость мембран описана при следующих заболеваниях: ИБС, гипертонической болезни, сахарном диабете 1 и 2-го типов, почечной недостаточности, гиперлипидемии, при токсикозах беременности, у больных алкоголизмом, у больных почечной гипертензией, имеющих отягощенную по сосудистым заболеваниям наследственность, при гипокалиемии, у пациентов с гиперальдостеронизмом, у новорожденных, матери которых испытали стресс во время беременности (Adam J. et al., 1993; Adebayo G.L. et al., 1996; Adebayo G.L. et al., 1997; Кравец Е.Б. и соавт., 2006; Яковлева Н.М. и соавт., 2006; Ослопова Ю.В., 2012; Ослопов В.Н., 2014). Повышенные скорости НЛПТ, как правило, являются индикатором грубой истощаемости вегетативного реагирования, неблагоприятных средовых воздействий. По величине скорости НЛПТ у здоровых лиц можно говорить о принадлежности индивидуума к определенному биотипу (Hardman T.C. et al., 1998; Ослопова А.А., 2003; Ослопова А.А. и соавт., 2012). Так же в популяционном исследовании (число обследованных 906), проведенном S.A.Hunt et al. (1990, 2001, 2005), были получены данные о значительной корреляции величин скорости НЛПТ с абсолютными значениями общего холестерина плазмы, триглицеридами, холестерином липопротеидов высокой плотности и индексом массы тела здоровых людей. Эта корреляция характеризовалась прямо пропорциональной зависимостью – чем выше были абсолютные значения названных показателей, тем в большей степени возрастала скорость НЛПТ у обследуемых субъектов. Интересен тот факт, что при повторном обследовании той же группы пациентов через 2,5 года сохранились наблюдаемые ранее зависимости: корреляции НЛПТ с липопротеидами высокой плотности и индексом массы тела, причем увеличение триглицеридов, общего холестерина, индекса массы тела существенно коррелировало с повышением НЛПТ. Увеличение активности противотранспортной системы у больных с гиперлипидемиями может быть обусловлено отличиями липидной организации глубоких гидрофобных зон мембраны, способных нарушать работу белка-переносчика (Ослопов В.Н. и соавт., 2009).

Подобные результаты были получены в исследованиях Can S.J. с соавт. (1990), которые показали прямо пропорциональную зависимость между повышенным индексом массы тела и высокими

значениями скорости НЛПТ у мужчин и женщин, независимо от их возраста. При этом снижение или повышение массы тела значительно коррелировало с аналогичным изменением абсолютного значения скорости НЛПТ через мембрану эритроцита. В то же время Н.А. Wolpert с соавт. (1992) выявили, что показатели скорости НЛПТ через мембрану эритроцита не менялись после 10-дневной программы снижения массы тела у женщин, страдающих ожирением.

Работы по изучению скорости НЛПТ у детей немногочисленны (Ахметвалеева Ю.Н., 2007; Вахитов Х.М., 2000).

Имеются сведения о средних значениях скорости противотранспорта в мембране эритроцита у здоровых детей с учетом пола и возраста. Разделение всего вариационного ряда на равные по количеству наблюдаемых единиц части с последующим сравнением их между собой позволяет обнаружить скрытые тенденции (Пикуза О.И. и соавт., 2006). Целесообразность использования квартильных характеристик связана с тем, что, как правило, при исследовании только средних значений НЛПТ при различных заболеваниях многие авторы не получают значимых отличий от здорового контроля, а также существует большой «перехлест» значений в распределении НЛПТ у больных и здоровых (Пикуза О.И. и соавт., 2007).

Так, например, в группе здоровых детей диапазонное распределение этого показателя у мальчиков 5-15 лет по квартилям составило: I квартиль – 64-145, II квартиль – 146-178, III квартиль – 179-222, IV квартиль – 223-275 мкмоль Li/литр клеток в час. У девочек аналогичного возраста указанные показатели более варьировали и составили соответственно в I квартиле – 63-134, во II – 135-161, в III – 162-248, в IV – 249-306 мкмоль Li/литр клеток в час (Хасанова Д.Р., 1999).

Исследование величины НЛПТ у детей с бронхолегочными заболеваниями представляет особый интерес, поскольку именно у данного контингента детского населения есть факторы, которые могут привести к мембранным нарушениям (активизация ПОЛ, изменения в системе свертывания), изучение которых позволит взглянуть на проблему причин и последствий респираторных заболеваний у детей через призму глубинных, молекулярных процессов в клеточной мембране.

## ГЛАВА 9

### Скорость натрий-литиевого противотранспорта при внебольничных пневмониях и необструктивных бронхитах у детей

Особый интерес, ввиду своей универсальности на уровне всего организма, вызывают малоизученные процессы в клеточной мембране у детей. Среди клеточных феноменов, доступных для исследования, важное место занимает определение проницаемости мембраны клеток для иона натрия. Широкое распространение среди исследователей получило определение скорости НЛПТ в мембране эритроцита, что объясняется наглядностью показателя в сочетании с доступностью и относительной простотой методики (Т.С. Hardman и соавт., 1996). Нами проведено исследование скорости натрий-литиевого противотранспорта (НЛПТ) в мембране эритроцита у детей в исследуемых группах по данным средних величин (табл. 9.1.). Все параметры представлены в виде цифрового значения количества микромолей лития на 1 литр эритроцитов в час и для удобства чтения будут обозначены  $\text{mkM Li/л.кл./час}$ . Средние величины скорости НЛПТ в группе детей с бронхитами составили  $277,2 \pm 9,8 \text{ mkM Li/л.кл./час}$ , в группе детей с пневмониями –  $291,7 \pm 14,7 \text{ mkM Li/л.кл./час}$ , в 3 группе средняя величина скорости составила  $236,3 \pm 9,5 \text{ mkM Li/л.кл./час}$ , а соответствующий показатель в контрольной группе детей были наименьшим –  $210,1 \pm 11,7 \text{ mkM Li/л.кл./час}$ . Максимальные средние величины НЛПТ, выявленные у детей, больных пневмонией, и в меньшей степени – у детей с бронхитами, возможно, отражают повышение проницаемости клеточной мембраны для ионов за счет активации перекисных процессов и дисбаланса в системе липидного гомеостаза, что проявляется в большей степени при поражении паренхимы легкого. Как видно из приведенных данных, наименьшее среднее значение данного показателя обнаружено у здоровых детей, т.е. в той группе, которая по всем клинико-anamnestическим и лабораторным показателям была принята нами за норму.

Таблица 9.1.

Средние величины скорости НЛПТ у детей различных групп

Скорость / Группы детей	1 группа	2 группа	3 группа	Здоровые дети
Средние величины скорости НЛПТ мкМ Li/л.кл./час	291,73±14,7*	277,25±9,8	236,3±9,5	210,04±11,7

\* - $p < 0,05$  при сравнении 1гр. и здоровых детей.;

Обращает на себя особое внимание тот факт, что дети 3 группы также имели отличный от здоровых детей, более высокий средний уровень активности НЛПТ, хотя статистической достоверности выявлено не было. Возможно, изменения данного параметра являются следствием перенесенных острых воспалительных процессов. В то же время не исключено, что повышенная проницаемость мембраны и есть тот неблагоприятный фон, на котором развиваются в дальнейшем болезни органов дыхания. Достоверно отличались средние величины скорости НЛПТ при сравнении детей, больных пневмониями (291,7±14,7 мкМ Li/л.кл./час) и здоровых детей (210,1±11,7 мкМ Li/л.кл./час). Статистически достоверной разницы при сравнении средних величин параметрическими методами в остальных случаях выявлено не было ( $p > 0,05$ ). При сравнительном анализе скоростей НЛПТ между подгруппами статистически достоверной разницы также не установлено. Предыдущая часть статистического анализа полученных результатов показала, что использование только средних величин скорости является недостаточно продуктивным. При этом невозможно учесть крайние значения скорости натрий-литиевого противотранспорта, а, как было показано, гистограммы распределения скорости НЛПТ даже отдельных нозологических форм имеют черты мультимодальности. Если графически представлять реальную дисперсию всех 455 индивидуальных величин скорости натрий-литиевого противотранспорта среди здоровых и больных детей, то обнаруживается большая область «перехлеста», зоны захождения сравниваемых ареалов. Таким образом, нами подтверждается тезис, высказанный в ряде авторских работ (Ослопов В.Н., 1996, Хасанова Д.Р., 2000) о том, что исследование средних величин скорости позволяет выявить лишь общую тенденцию в одной большой группе по отношению к другой. Исходя из сказанного, нами было предпринято исследование квантильного распределения



величин скорости НЛПТ. Квантили (квант – часть) – это абсциссы вертикальных линий (точки на горизонтальной оси X), которые рассекают площадь под кривой плотности распределения (плотности вероятности) всех возможных событий (в нашем случае – индивидуальных величин натрий-литиевого противотранспорта) на равные части, что предполагает одинаковую вероятность попадания случайных величин (т.е. величин скорости натрий-литиевого противотранспорта у каждого исследуемого) в каждую из этих равных частей. Деление на квартили – это деление площади под кривой плотности распределения на 4 части. Границы 4-х квартилей скорости натрий-литиевого противотранспорта и общее количество пациентов в них приведены в таблице 9.2. Популяционное распределение детей в квартилях скорости по определению означает, что в каждом квартиле находится 25% детей от их общего количества. Квартильное ранжирование детей контрольной группы (т.е. здоровых детей) аналогично описанному для популяции.

В нашем исследовании в первый квартиль вошли дети, у которых скорость НЛПТ была менее или равна 164 мкМ Li/л.кл./час, во второй квартиль – в пределах 165-210 мкМ Li/л.кл./час, в третий квартиль – 211-257 мкМ Li/л.кл./час, в четвертый квартиль – более или равна 258 мкМ Li/л.кл./час. Следует отметить, что границы квартилей в нашем исследовании практически совпадают с квартильным распределением здоровых детей в исследованиях ряда авторов (Хасанова Д.Р. 2000г), однако, в силу меньшего количества наблюдений в вышеуказанных источниках, мы опирались на собственные данные.

Сравнительный анализ распределения здоровых детей (контрольная группа) в квартилях скорости НЛПТ представлен в таблице 9.2.

**Таблица 9.2.**

*Квартильное распределение здоровых детей*

квартили группы	I Квартиль ≤164 мкМ Li /л.кл./час	II Квартиль 165 - 210 мкМ Li /л.кл./час	III Квартиль 211 – 257 мкМ Li /л.кл./час	IV Квартиль ≥258 мкМ Li /л.кл./час
Группа контроля 117 (100%)	29 25%	30 25%	29 25%	29 25%

Таблица 9.3.

*Распределение детей по нозологическим формам  
в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта*

квартили группы	I Квартиль ≤164 mkM Li /л.кл./час	II Квартиль 165 - 210 mkM Li /л.кл./час	III Квартиль 211 – 257 mkM Li /л.кл./час	IV Квартиль ≥ 258 mkM Li /л.кл./час
1 группа 126 человек (100%)	4 3%	22 18%	12 9%	88 70%
2-я группв 119 человек (100%)	5 4%	27 23%	36 30%	51 43%
3 группа 92 человека (100%)	14 15%	17 19%	25 27%	36 39%

В таблице 9.3. приведены данные о распределении детей с различными формами бронхо-легочной патологии в квартилях скорости НЛПТ, из которой видно, что в первом и во втором квартилях количество детей 3 группы было меньше популяционного, в третьем квартиле оказалось 27% от общего числа пациентов, в четвертом квартиле отмечается заметный рост их числа – до 39%, т.е. дети в данном квартиле имели скорость НЛПТ выше 258 mkM Li/л.кл./час.

Таким образом, у детей 3 группы отмечается тенденция к увеличению средней скорости НЛПТ. Возможно, это обусловлено повышением текучести мембран вследствие активации процессов ПОЛ, которые зафиксированы в данной группе, хотя не исключено и то, что именно детям с высокой скоростью НЛПТ в мембране эритроцита свойственна склонность к частым респираторным заболеваниям, а возможно, и в целом к инфекционной патологии. Это подтверждается динамическими наблюдениями за 6 детьми 3 группы, у которых через 4–7 месяцев повторно исследовалась скорость НЛПТ. Выявлено, что у 5 из них не произошло достоверного снижения скорости НЛПТ, несмотря на полную смену популяции эритроцитов, которая происходит, в среднем, за 180 дней. То есть эритроциты предыдущей и следующей генерации имели мембраны со сходной проницаемостью для ионов Na. Если сравнивать скорость НЛПТ внутри групп наблюдаемых детей, то четко прослеживается закономерность возрастания числа пациентов от группы контроля до группы детей с пневмонией (1 группа). Так, в 3 группе число

пациентов, имевших скорость трансмембранного ионотранспорта более 258 мкМ Li/л.кл./час, составило 39%, в группе детей с бронхитами – 43%, а среди больных пневмонией их доля составляла 62%. Приведенные данные свидетельствуют о том, что скорость натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита достигает максимальных величин у больных с инфильтративным поражением легких.

При анализе скорости натрий-литиевого противотранспорта в группе пациентов с бронхитами (2 группа) было выявлено, что из 119 детей только 4% имели скорость НЛПТ менее или равную 164 мкМ Li/л.кл./час. Во втором, третьем и четвертом квартилях их число постепенно возрастало и составило соответственно 23%, 30% и 51%. Таким образом, среди детей с бронхитами также преобладали лица с повышенной скоростью НЛПТ.

В группе детей, больных пневмонией (1 группа) в более чем половине случаев (70% – 88 человек) скорость противотранспорта составила более 258 мкМ Li/л.кл./час, что соответствовало по распределению 4 квартилю скорости НЛПТ. В первом, втором и третьем квартиле количество детей составило соответственно 4 (3%), 22 (18%), 12 (9%). В данном случае можно говорить о том, что детям больным пневмонией, свойственны более высокие скорости натрий-литиевого противотранспорта. Если говорить о частоте встречаемости детей с большими скоростями НЛПТ, т.е. о детях, находящихся в четвертом квартиле, то можно утверждать о наличии четкой взаимосвязи между выраженностью воспалительного процесса и нарастанием скорости НЛПТ в мембране эритроцита.

**Таблица 9.4.**

*Распределение детей по клиническим формам бронхита в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта*

квартили	I Квартиль ≤164 мкМ Li /л.кл./час	II Квартиль 165 - 210 мкМ Li /л.кл./час	III Квартиль 211 – 257 мкМ Li /л.кл./час	IV Квартиль ≥258 мкМ Li /л.кл./час
Острый бронхит 93 человека (100%)	4 4%	26 28%	28 30%	35 38%
Рецидивирующий бронхит 26 человек (100%)	1 4%	1 4%	8 31%	16 62%

Нами также проведен анализ распределения в квартилях скорости НЛПТ больных с различными вариантами течения бронхита и пневмонии. Как видно из таблицы 9.4., острый бронхит чаще выявляется у детей второго, третьего и четвертого квартилей с некоторой тенденцией к нарастанию в последнем.

Что касается рецидивирующего бронхита, то показатели НЛПТ имели несколько иной характер: в первый и второй квартили попали только 2 ребенка с рецидивирующим бронхитом, в то время как большинство детей распределились в третий и четвертый квартиль – 8 и 16 пациентов соответственно. При этом средняя величина скорости НЛПТ у этих детей оказалась выше, чем у детей с острым бронхитом. С учетом полученных данных можно предположить, что гены, кодирующие структуру белков клеточной мембраны, в которую встроен переносчик  $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$  и от которых в значительной степени зависит работа этого переносчика, сцеплены с генами, определяющими развитие различных вариантов течения бронхо-легочной патологии у детей, что генетическая детерминированность распределения по квартилям скорости  $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$  также отличается от популяционного. Анализ распределения больных с различными вариантами течения пневмонии в квартилях скорости НЛПТ выявил следующее: 76% детей с острой очаговой пневмонией имели скорость более 258  $\text{mkM Li/л.кл./час}$ , а 19% – скорость в пределах 165–210  $\text{mkM Li/л.кл./час}$  (табл. 9.5.).

**Таблица 9.5.**

*Распределение детей по клиническим формам пневмонии в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта*

квартили группы	I Квартиль $\leq 164$ $\text{mkM Li}$ /л.кл./час	II Квартиль 165 - 210 $\text{mkM Li}$ /л.кл./час	III Квартиль 211 – 257 $\text{mkM Li}$ /л.кл./час	IV Квартиль $\geq 258$ $\text{mkM Li}$ /л.кл./час
Очаговая пневмония 63 человека (100%)	1 2%	11 19%	3 3%	48 76%
Очагово-сливная пневмония 26 человек (100%)	1 4%	8 31%	1 4%	16 61%
Сегментарная пневмония 15 человек (100%)	1 7%	1 7%	3 20%	10 66%
Долевая пневмония 22 человека (100%)	1 5%	2 9%	5 23%	14 63%

В первый и третий квартиль вошли лишь по 2% и 3% детей с очаговой пневмонией соответственно. Аналогичное распределение отмечено и среди детей с очагово-сливной пневмонией: во второй и четвертый квартиль попали соответственно 31% и 61% детей, а в первый и третий – по 4%. Следует подчеркнуть, что максимальное количество детей с сегментарной и доленой пневмонией распределились в 4 квартиль.

С целью уточнения характера связи между уровнями основных исследованных показателей нами был проведен корреляционный анализ (рис. 9.1.).

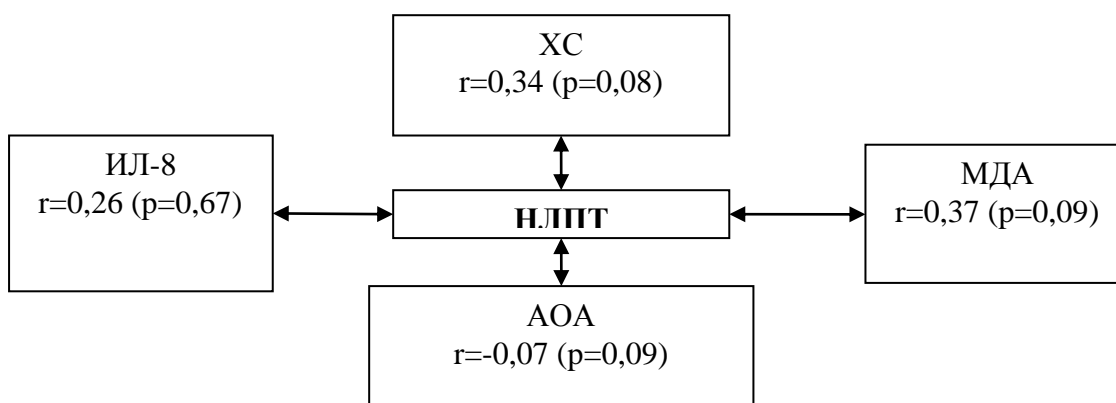


Рисунок 9.1. Корреляция между уровнями НЛПТ, ХС, АОА, МДА, и ИЛ-8

Относительно слабая прямая корреляция обнаружена между уровнем НЛПТ и следующими показателями: МДА  $r=0,37$  ( $p=0,09$ ), содержанием ХС  $r=0,34$  ( $p=0,08$ ) и ИЛ-8  $r=0,26$  ( $p=0,67$ ). Между НЛПТ и АОА была незначительная обратная связь  $r=-0,07$  ( $p=0,09$ ).

Учитывая обсуждаемую в литературе связь в системе мать – плод –ребенок, представлял интерес анализ распределения в квартилях детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), количество которых составляло 17 человек, из них в первом квартиле оказалось 2 ребенка, во втором, третьем и четвертом квартилях по 5 детей. Практически здоровых в этой группе было 5 человек, из них во второй и третий квартили вошли по два пациента, а в четвертый квартиль – 1. Необходимо отметить, что наименьшее количество детей со ЗВУР оказалось в первом квартиле. Средняя скорость трансмембранного транспорта у детей со ЗВУР составила  $234 \pm 12,1$   $\mu\text{M Li/л.кл./час}$ , т.е. близка по значению соответствующему показателю у детей 3 группы. Прослеживается четкая тенденция возрастания скорости НЛПТ у детей с задержкой внутриутробного развития, больных бронхитом и пневмонией. Величины скорости

НЛПТ у детей с ЗВУР оказались достоверно выше по сравнению с детьми, рожденными с нормальными физическими параметрами. Если учесть, что ведущей причиной задержки внутриутробного развития является нарушение фетоплацентарного барьера, не исключено, что отягощенные условия внутриутробного развития негативно влияли на генетическую структуру клеток. Это тем более вероятно, что, судя по результатам исследований у беременных женщин, беременность которых была осложнена гестозом, у них зарегистрированы наиболее высокие скорости натрий-литиевого противотранспорта, что не исключает роли нарушения проницаемости мембран в последующем развитии ЗВУР.

Был также проведен статистический анализ с расчетом коэффициента корреляции  $r$  между показателями скорости НЛПТ и уровнем липидов, малонового диальдегида, антиокислительной активности, церулоплазмينا и интерлейкинов. Наиболее тесная связь среди исследуемых показателей выявлена между уровнем НЛПТ и эпизодами пневмонии –  $r = 0,17$  ( $p = 0,07$ ), меньшее влияние на НЛПТ оказывает заболеваемость бронхитом –  $r = 0,15$  ( $p = 0,12$ ). Между НЛПТ и прочими параметрами коэффициент корреляции был в пределах  $r = 0,03 - 0,09$ , что свидетельствует о незначительном взаимовлиянии признаков.

Также проведено исследование взаимосвязи скорости натрий-литиевого противотранспорта с различными типами бронхо-легочной патологии по критерию сопряженности признаков. Статистика критерия во всех случаях  $\cong 2,83$ , т.е. связь незначимая ( $p = 0,42$ ). Слабость корреляции и недостоверность объясняется, возможно, тем, что распределение признаков в квартилях имеет нелинейный характер.

Представлял интерес сравнительный анализ показателей липидного спектра, малонового диальдегида и антиокислительной активности, церулоплазмينا и интерлейкинов в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта между детьми исследуемых групп (Графики 5.1-5.14). Оказалось, что показатель общих липидов в 3 группе имел максимальное значение во втором квартиле, в то время как в этом же квартиле у здоровых детей данный показатель был наименьшим. Наибольшее значение уровня общего холестерина в 3 группе детей приходилось на третий квартиль, там же у здоровых наблюдались минимальные значения этого показателя. Во втором квартиле выявлен наиболее высокий уровень триглицеридов.

Наибольшее содержание холестерина липопротеидов низкой плотности отмечено во втором квартиле, а наименьшее его значение выявлено в третьем квартиле. Максимальные значения ХСЛПВП в 3 группе выявлено во втором квартиле. Уровень холестерина очень низкой плотности в 3 группе имел максимальное значение во втором квартиле. Анализ показателей МДА выявил минимальные их значения во втором квартиле, закономерно, что в этом же квартиле наблюдались и максимальные значения уровня антиокислительной активности. При анализе лабораторных показателей у детей с бронхитом и пневмонией (1 и 2 группа) отмечено, что неблагоприятный липидный спектр был свойственен детям второго квартиля. У части детей больных пневмонией прослеживается четкая корреляция между величиной скорости НЛПТ и уровнем малонового диальдегида (это преимущественно дети со скоростями противотранспорта выше 258  $\mu\text{M Li/л.кл./час}$ ). В то же время среди детей с очаговой и очагово-сливной пневмонией почти в трети случаев скорость противотранспорта соответствует второму квартилю и именно среди достаточно большого количества этих детей (более 80%) корреляционная взаимосвязь теряется между активацией процессов липопероксидации и активностью НЛПТ даже в острый период. Таким образом, можно утверждать, что, возможно, именно эта группа имеет исходный неблагоприятный фон для развития воспалительного процесса в легочной ткани. Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что на второй квартиль 1, 2 и 3 групп детей приходились максимальные значения всех исследованных показателей, кроме холестерина и МДА, тогда как в группе здоровых детей во втором квартиле наиболее значимыми были уровень ХСЛПНП и ХСЛПОНП. Закljučая данную главу можно констатировать, что дети, у которых скорость натрий-литиевого противотранспорта находится в пределах 165-210  $\mu\text{M Li/л.кл./час}$ , т.е. дети второго квартиля, имеют неблагоприятный липидный спектр. Липидный спектр у детей в квартилях 3 и 4 был приближен к контрольным величинам. Это свидетельствует о необходимости идентификации кривой распределения признака со всей шкалой активности натрий-литиевого противотранспорта, что позволит выявлять детей с большим риском развития бронхо-легочной патологии. Полученные результаты сравнительного анализа комплекса лабораторных методов свидетельствуют о более полной информации об изучаемых показателях при квартильном

распределении детей. Говоря иными словами, метод квартильного анализа дает возможность более детально оценить лабораторные критерии и выявлять детей с высоким риском развития бронхолегочной патологии, дифференцируя влияние генетических и средовых факторов.

Обобщая результаты корреляционного анализа исследованных показателей, можно констатировать наличие корреляционной связи различной интенсивности между показателями скорости НЛПТ, уровнями МДА, АОА, ХС и ИЛ-8 у детей с пневмониями. Это подтверждает наше предположение о формировании порочного круга метаболических нарушений, прежде всего в липидном обмене, которые тесно связаны с изменениями ПОЛ и АОА, что, в свою очередь, взаимозависимо с уровнем цитокинов и состоянием клеточных мембран. С учетом полученных нами сведений о дискретности распределения липидов и активности ПОЛ у детей с пневмонией во втором квартиле распределения скорости НЛПТ, можно предположить, что именно данные изменения являются предрасполагающим фактором реализации воспалительного процесса в легких.

Резюмируя проведенные исследования, можно заключить, что интегральный подход к изучению процессов пероксидации в комплексе с показателями антиоксидантной защиты, липидного обмена, уровня интерлейкинов и скоростью натрий-литиевого противотранспорта расширяет наши представления о патогенезе бронхолегочного воспаления у детей. Полученные данные обосновывают разработку адекватной терапии и профилактических мероприятий для детей с вышеуказанной патологией.



## Заключение

В структуре легочной патологии у детей неспецифические заболевания занимают значимое место, представляя обширную группу нозологических единиц. Одно из ведущих мест при этом занимают пневмонии и бронхиты, характеризующиеся острым, затяжным, рецидивирующим и хроническим течением процесса. Повторные инфекционные заболевания органов дыхания приводят к изменениям иммунно-биологической реактивности у детей, которые касаются как системы фагоцитарной защиты, так и гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Поздняя диагностика и неадекватная оценка прогноза у таких детей лежат в основе высокого риска хронизации, развития инфекционных и неинфекционных процессов в легких, а успех профилактических программ напрямую зависит от их ранней реализации. Основой исследования явилось комплексное изучение у детей с различными вариантами необструктивных бронхитов и внебольничных пневмоний показателей липидного состава крови, уровня цитокинов, процессов пероксидации, активности натрий-литиевого противотранспорта. Задачами исследования явились: изучение в сравнительном аспекте динамики показателей обмена липидов, интенсивности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Кроме того, проведено исследование содержания в крови интерлейкинов и фактора некроза опухоли при различных вариантах течения бронхо-легочной патологии и их связи с показателями липопероксидации у детей. Особый интерес представляло исследование ион - транспортной функции клеточных мембран по величинам скорости натрий-литиевого противотранспорта при различных вариантах течения необструктивных бронхитов и внебольничных пневмоний.

Предполагалось, что предпринятое комплексное решение поставленных вопросов позволит дать более полное представление о патогенетических механизмах развития бронхо-легочного воспаления у детей и будет способствовать совершенствованию системы мер профилактики и терапии.

Проведенные нами исследования показателей липидного обмена и липопероксидации у детей с респираторной патологией

подтверждают возможность патогенетической связи между бронхолегочным воспалением и транспортными формами липидов, выявленную у взрослых пациентов.

Исследование уровня ТГ показало, что у детей, больных бронхитом и пневмонией, его значения были несколько ниже по сравнению с контролем. Относительно низкие значения ТГ при остром бронхолегочном процессе мы склонны объяснять высокой ролью ТГ как энергетического субстрата, который активно расходуется при патологических состояниях.

В целом, показатели ОЛ, ХС, ТГ, ХСЛПВП не превышали общепринятые возрастные нормы, однако, изменение данных показателей в исследуемых группах больных детей по сравнению с контролем дает достаточную информацию об относительной дислипидемии при острых воспалительных процессах (пневмонии и бронхиты) у детей.

Хорошо известно, что повышение уровня ХСЛПНП является не только фактором риска развития атеросклероза, но и индикатором метаболического неблагополучия. При исследовании данных показателей у больных детей с различными клиническими формами пневмонии мы отметили, что уровень ХСЛПНП при очаговой и долевой пневмонии достоверно превышал нормальные значения. Таким образом, исследование основных показателей липидного спектра свидетельствует о прямой связи нарушений липидного обмена со степенью выраженности воспаления легочной ткани.

Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) в исследуемых группах достоверно не отличался от контрольных величин. Значения ХСЛПОНП определяются, по-видимому, не столько степенью выраженности воспалительного процесса, сколько характером метаболических сдвигов.

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что у детей с пневмонией складывается самое неблагоприятное нарушение липидного метаболизма, так как в этой группе предельно низким оказался уровень ХСЛПВП и максимально высоким ХСЛПНП, а соотношение данных показателей определяет максимальную атерогенную направленность липидных сдвигов и характеризует выраженные метаболические изменения.

Одним из основных показателей, по которому можно достоверно судить о нарушении липидного обмена, является индекс атерогенности (ИА). При очагово-сливной, сегментарной и долевой формах

внебольничной пневмонии среднее значение ИА превысило 3 условные единицы – величину, принятую за верхнюю границу нормы. Это было предсказуемо, исходя из неблагоприятного соотношения ХСЛПВП и ХСЛПНП. Таким образом, изменения липидного метаболизма при развитии воспалительного процесса в легочной ткани создают условия для формирования проатерогенного статуса.

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить относительно невысокую корреляцию между показателями ОЛ, ХС, ТГ, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ХСЛПОНП и абсолютным количеством нейтрофильных лейкоцитов крови, а также активным воспалительным процессом в легких у детей с внебольничной пневмонией, средние значения  $r$  колебались от 0,19 до 0,36. В то же время достаточно высокая положительная корреляция выявлена между абсолютным количеством нейтрофильных лейкоцитов и активным воспалительным процессом с индексом атерогенности ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,03$ ;  $r = 0,59$ ,  $p = 0,01$ ).

Наряду с исследованием липидного спектра нами было проведено сравнительное изучение активности ПОЛ по уровню МДА в исследуемых группах. Выявлено, что уровень МДА значительно повышался у больных пневмониями, бронхитами в остром периоде, сохраняя высокий уровень в последующие 3 месяца. Выявленная динамика исследуемых показателей у детей свидетельствует, по-видимому, о значительных метаболических нарушениях, приводящих к активации ПОЛ при бронхолегочном воспалении, что, в свою очередь, может усугублять тяжесть дислипидемии, так как считается, что ЛПНП становятся проатерогенными только после определенных превращений, например, при перекисном окислении.

Исследование уровня антиокислительной активности выявило его снижение при пневмониях, что свидетельствует, по нашему мнению, об истощении резервов адаптации и еще раз подтверждает наличие значительных метаболических сдвигов при пневмониях, так как приводит к росту уровня гидроперекисей, кетонов, альдегидов и, в частности, МДА.

К одному из важных компонентов антиокислительной защиты (АОЗ) относится церулоплазмин (ЦП), выполняющий в организме многообразные биологические функции. В наших исследованиях отмечено снижение данного показателя, особенно значимое у детей с пневмониями на фоне значительного роста уровня МДА и снижения

АОА. Обобщая в целом результаты наших исследований показателей липидов крови, МДА, АОА и ЦП, следует отметить, что наиболее значимые сдвиги в показателях липидного обмена и липопероксидации наблюдались в случаях инфильтративного поражения легочной ткани. При этом дислипидемия усугублялась более тяжелым течением бронхолегочного процесса.

Результаты проведенных нами исследований цитокинов показали, что у детей с внебольничными пневмониями и необструктивными бронхитами наблюдалось значительное повышение показателей всех исследуемых интерлейкинов и ФНО- $\alpha$ , в то время как наименьшие их значения оказались у здоровых детей. Полученные данные согласуются с данными литературы и подтверждают, что при отсутствии острого воспалительного процесса уровни интерлейкинов 1, 4, 8 и ФНО- $\alpha$  остаются на минимальном уровне.

Выявленные нами высокие значения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-8) при внебольничной пневмонии и необструктивном бронхите у детей можно рассматривать как реакцию клеток моноцитарно-макрофагального звена на антигенное раздражение. При этом наиболее значительный их рост, отмеченный при пневмонии, можно, по-видимому, использовать в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия данной патологии.

Кроме того, динамическое наблюдение за детьми с пневмонией показало, что содержание ИЛ-1 и ИЛ-8 в крови детей с острыми пневмониями изменяется в зависимости от периода заболевания и тяжести течения процесса. При этом повышенное их содержание в крови детей с тяжелым течением внебольничной пневмонии в период реконвалесценции свидетельствует, возможно, о незавершенности у них воспалительного процесса.

При изучении уровня ИЛ-4 выявлено существенное повышение его значений в исследуемых группах детей по сравнению с контролем. При этом содержание его в сыворотке крови больных пневмонией и бронхитом превышало контрольные значения в 18-20 раз. После проведенного курса лечения уровень данного показателя снижался.

При сравнении значений ФНО- $\alpha$  у детей исследуемых групп выявлен рост данного показателя при бронхите и пневмонии, достоверно превысивший контрольные значения. Увеличение синтеза

ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8 у детей с внебольничными пневмониями, возможно, свидетельствовал о нарушении функций иммунной системы, контролирующей продукцию данных цитокинов и характеризовал крайнее напряжение провоспалительного звена системного ответа. В этом случае гиперсекреция медиаторов воспаления носила скорее не защитный, а повреждающий характер. Проведенный корреляционный анализ позволил выявить сильную положительную связь между показателями провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  и абсолютным количеством нейтрофильных лейкоцитов, а также активным воспалительным процессом в легких у детей с внебольничной пневмонией.

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что повышение содержания провоспалительных цитокинов у детей с внебольничной пневмонией и необструктивным бронхитом можно рассматривать как системную воспалительную активацию, которая является важным фактором дестабилизации течения воспаления и сопровождается дисметаболическими нарушениями. Можно предположить, что различные воспалительные стимулы, такие, как провоспалительные цитокины, вызывают универсальную индукцию синтеза жирных кислот (ЖК) в печени и развитие дислипидемии. Тесное соотношение воспалительной активации цитокинов, перестройки процессов липидного метаболизма и липопероксидации представляет большой интерес для клиницистов с позиции выявления новых интегральных маркеров воспаления с дальнейшей разработкой адекватных путей их коррекции.

Изучение скорости натрий-литиевого противотранспорта (НЛПТ) в мембране эритроцита у детей наблюдаемых групп выявило, что данная величина достигает максимальных значений у больных с воспалительными инфильтративными изменениями в легких.

При анализе скорости натрий-литиевого противотранспорта в группе пациентов с бронхитами было выявлено, что практически каждый второй ребенок с бронхитом также имел высокие скорости НЛПТ.

Определенный интерес представлял сравнительный анализ показателей липидного спектра, малонового диальдегида и антиокислительной активности в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта между детьми исследуемых групп.

Анализ данных показал, что детям, у которых скорость натрий-литиевого противотранспорта была в пределах 165-210  $\mu\text{к М Li}$

/л.кл./час, т.е. детям второго квартиля, свойственен неблагоприятный липидный спектр. Это свидетельствует о необходимости идентификации кривой распределения признака со всей шкалой активности натрий-литиевого противотранспорта, что позволит выявлять детей с большим риском развития бронхолегочной патологии. Полученные результаты сравнительного анализа изученных показателей свидетельствуют о высокой достоверности выявленных корреляций при квартильном распределении детей. Говоря иными словами, метод квартильного анализа дает возможность более детально оценить лабораторные критерии и выявлять детей с высоким риском развития бронхолегочной патологии, дифференцируя влияние генетических и средовых факторов.

Обобщая результаты корреляционного анализа исследованных показателей, можно констатировать наличие корреляционной связи различной интенсивности между показателями скорости НЛПТ, уровнями МДА, АОА, ХС и ИЛ-8 у детей с пневмониями. Это подтверждает наше предположение о формировании порочного круга метаболических нарушений, прежде всего в липидном обмене, которые тесно связаны с изменениями ПОЛ и АОА, что, в свою очередь, взаимозависимо с уровнем цитокинов и состоянием клеточных мембран. Изменения показателей липидного обмена, процессов пероксидации, цитокинового статуса наряду с изменением скорости НЛПТ у детей с бронхолегочными заболеваниями выявлены, как в острой фазе, так и в период реконвалесценции.

Резюмируя проведенные исследования, можно заключить, что интегральный подход к изучению процессов пероксидации в комплексе с показателями антиоксидантной защиты, липидного обмена, уровня интерлейкинов и скоростью натрий-литиевого противотранспорта расширяет наши представления о патогенезе бронхолегочного воспаления у детей и способствует оптимизации лечебно-диагностических мероприятий.

## Список литературы

1. Абдулганиева Д.И. Состояние натрий-литиевого противотранспорта и вегетативной нервной системы при различных вариантах течения язвенной болезни / Д.И. Абдулганиева. – Казань, 2003. – 18 с.
2. Аверьянов А.В. Роль хламидийных инфекций в патологии органов дыхания / А.В. Аверьянов // Атмосфера. Пульмонология. Аллергология. – 2006. – №1. – С. 24-28.
3. Агафонова Е.В. Роль моноцитов периферической крови в развитии пиелонефрита у детей/ Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова // Практическая медицина – 2016. – №7(99). – С. 11-14.
4. Акимова Н.С. Сравнительная характеристика профилактического применения различных поливитаминных препаратов у детей дошкольного возраста: автореф. дис. канд. мед. наук / Н.С. Акимова. – Красноярск, 2008. – 24 с.
5. Акимова Л.А. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  и потеря веса у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.А. Акимова, Э.И. Белобородова, А.В. Асанова // XVIII Национ. конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008г. – Екатеринбург, 2008. – 213 с.
6. Акимова Л.А. Питательный статус больных ХОБЛ // Третий национ. конгресс терапевтов: материалы конгресса, Москва, 5-7 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 8.
7. Активность антиоксидантной системы церулоплазмин/трансферрин в плазме крови больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом с дислипидемией / Н. Е. Артамошина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7. – Приложение 1. – С. 33-34.
8. Активность ферментов системы антиоксидантной защиты в эритроцитах детей с бронхо-легочной дисплазией в стадии хронической болезни / С.Н. Козарезов [и др.] // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 63.
9. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов / Н.А. Алексеев. – СПб.: Фолиант, 2002. – 416 с.

10. Алексеенко Е.Ю. Некоторые показатели антиоксидантной защиты у больных остеоартрозом / Е.Ю. Алексеенко // III национ. конгресс терапевтов: материалы конгресса, Москва, 5-7 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 10.
11. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, И.А. Камаев. – Н. Новгород, 2003. – 179 с.
12. Андреев А.А. Особенности усвоения липидов у недоношенных новорожденных детей в процессе ранней постнатальной адаптации: автореф. дис. канд. мед. наук / А.А. Андреев. – М., 2007. – 22 с.
13. Антиокислительная активность сыворотки крови и слезной жидкости у больных после экстракции катаракты и возможности ее коррекции ксимедоном / А.Х. Пикуза [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 4. – С. 370-373.
14. Антонова А.А. Диагностическое и прогностическое значение определения некоторых цитокинов при реактивных артритах у детей дошкольного возраста: автореф. дис. канд. мед. наук / А.А. Антонова. – Астрахань, 2007. – 24 с.
15. Апоптоз нейтрофилов / А.Н. Маянский [и др.] // Иммунология. – 1999. – № 6. – С. 11-19.
16. Ардаматский Н.А. Настоящее и будущее профилактики атеросклероза / Н.А. Ардаматский, Ю.В. Абакумова // Международный медицинский журнал. – 1999. – №3-4. – С. 149-152.
17. Артамонов Р.Г. Бронхиты у детей / Р. Г. Артамонов // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 5. – С. 58-59.
18. Артемова С.Ю. Оптимизация лечебно-профилактических программ в организованных детских коллективах: автореф. дис. канд. мед. наук / С.Ю. Артемова. – Красноярск, 2008. – 24 с.
19. Аршба С.К. Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей / С.К. Аршба // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, №4. – С. 70-75.
20. Ассоциация полиморфизма генов семейства интерлейкина-1 с заболеваемостью хроническим гнойным риносинуситом и дисрегуляцией воспалительного ответа / А.Ю. Громова [и др.] // Российская отоларингология. – 2005. – №2. – С. 2-12.
21. Ахматова Н.К. Изменение функциональной активности дендритных клеток, генерированных из клеток костного мозга мышей, под воздействием иммуномодулятора микробного



- происхождения / Н. К. Ахматова // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, №1. – С. 20-24.
22. Ахметвалеева Ю.Н. Новые подходы к коррекции оксидантного стресса при острых бронхитах у детей / Ю. Н. Ахметвалеева, О.И. Пикуза, Е.А. Самороднова // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, приложение. – С. 100.
23. Ахметвалеева Ю.Н. Характеристика структурно-функциональных свойств клеточных мембран при воспалительных поражениях бронхов у детей и их метаболическая коррекция: дис. канд. мед. наук / Ю.Н. Ахметвалеева. – Казань, 2007. – 118 с.
24. Ахметзянов В.Ф. Состояние натрий-литиевого противотранспорта при инфаркте миокарда: автореф. дис. канд. мед. наук / В.Ф. Ахметзянов. – Казань, 1999. – 20 с.
25. Байбурина Г.А. Влияние устойчивости к гипоксии на соотношение между показателями свободнорадикального окисления липидов и белков в почках крыс в постреанимационном периоде // Казанский медицинский журнал. – 2017. - №98(6).- С. 949-954.
26. Байгозина В.А. Полиморфизм генов цитокинов при нозокомиальной пневмонии / В.А. Байгозина, В.И. Совалкин // XVIII Национ. конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 119.
27. Бакенова Р.А. Антифосфолипидный синдром при идиопатических интерстициальных пневмониях / Р.А. Бакенова, Г.А. Рахимбекова // XVIII Национ. конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 72.
28. Бакенова Р.А. Воспаление и фиброз при интерстициальных болезнях легких / Р.А. Бакенова // XVIII Национ. конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 72.
29. Балаболкин И.И. Воспаление дыхательных путей как патогенетическая основа бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 5. – С. 17-18.
30. Балаболкин М.И. Диабетология: учебник / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с. – (Учеб. лит.).

31. Баранов А.А. Научные и практические проблемы российской педиатрии на современном этапе / А.А. Баранов // Педиатрия. – 2005. – №3. – С. 4-7.
32. Баранов А.А. Социальные и организационные проблемы педиатрии: избр. очерки / А.А. Баранов, В.Ю Альбицкий. – М.: Изд-ский Дом «Династия», 2003. – 511 с.
33. Баранов А.А. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / А.А. Баранов. – М., 2006. – Т. 1. – 432 с.
34. Баранов А.А. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / А.А. Баранов. – М., 2006. – Т. 2. – 464 с.
35. Баранов А.А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 2000. – №5. – С. 5-12.
36. Баранов А.А. Концепция сокращения предотвратимых потерь здоровья детского населения/ Альбицкий В.Ю., Терлецкая И.Н., Зеленская Д.И.//Вопросы современной педиатрии. – 2010 – №9(5). – С.5-9.
37. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Профилактическая педиатрия. М.: ПедиатрЪ. – 2015. – 744с.
38. Барламов П.Н. О липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных внебольничной пневмонией / П.Н. Барламов, В.Ю. Мишпанов, Н.С. Морозова // XVIII Национ. конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 81.
39. Бархатова Д.А. Содержание цитокинов сыворотки крови и питательный статус пациентов ХОБЛ / Д.А. Бархатова, Д.А. Невзорова // XVIII Национ. конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 210.
40. Баур К., Прейссер А. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких/М. «Медицина», 2014, 305с.
41. Бегляров Р.О. Оценка состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей нефротической формой гломерулонефрита.//Казанский медицинский журнал. – 2017 – №98(3). – С.370-375.

42. Беднаржевская Т.В. Унитиол как антиоксидант в терапии хронической обструктивной болезни легких / Т. В. Беднаржевская // XVIII Национ. конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 196.
43. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. (По материалам совместного документа рабочей группы экспертов о материалах совместного документа рабочей группы экспертов GINA и GOLD) // Атмосфера. Пульмонология. Аллергология. – 2014. - №2.- С. 1-8.
44. Белоусова Е.Г. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная защита у детей с бронхиальной астмой длительно получающих базисную противовоспалительную терапию: автореф. дис. канд. мед. наук / Е.Г. Белоусова. – М., 2007. – 22 с.
45. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, №2. – С. 26-34.
46. Беспалова И.Д. Миграционная активность лейкоцитов как показатель клинического течения бронхиальной астмы: автореф. дис.канд. мед. наук / И.Д. Беспалова. – Томск, 2004. – 22 с.
47. Бобров В.М. Молекулы средней массы – показатель интоксикации при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов / В.М. Бобров, С.А. Шишкин // Вестник оториноларингологии. – 1999. – №1. – С. 33-34.
48. Богомолова И.К. и др. Спектр жирных кислот сыворотки крови больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.
49. Богоявленская О.В. Особенности взаимосвязи состояния мембранной проницаемости эритроцитов и развития артериальной гипертензии у женщин в популяции / О.В. Богоявленская // Российский кардиологический журнал. – 2004. – №5. – С. 51-58.
50. Бойцова Е.В. Иммунологические особенности воспаления при хроническом бронхолите у детей / Е.В. Бойцова, Г.Л. Мурыгина, А.В. Богданова // XIII Национ. конгресс. по болезням органов дыхания: материалы конгресса. – СПб., 2003. – С. 358.
51. Борисова А.Н. Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких / А.Н. Борисова,

- Р.И. Сепиашвилли // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, №5. – С. 300-307.
52. Букреева Е.Б. Этиология инфекционного процесса и особенности воспаления при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. докт. мед. наук / Е.Б. Букреева. – Томск, 2004. – 50 с.
53. Булгаков В.Г. Состояние перекисного окисления липидов и ферментативной системы транспорта кальция в саркоплазматическом ретикулуме ишемизированного миокарда / В.Г. Булгаков, М. В.Биленко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988. – Т. 106, №9. – С. 272-274.
54. Бутусова В.Н. Структурно-функциональные свойства клеточных мембран при дислипидозами: автореф. Дис канд. мед. наук / В.Н. Бутусова. – Новосибирск, 2007. – 24 с.
55. Бутусова В.Н. Феноменология модификации плазматической мембраны клеток при дислипидемии / В.Н. Бутусова, Е.А. Ананина // Науки о человеке: VI Междунар. конгресс молодых ученых и специалистов, Томск, 20-21 мая 2005 г. – Томск, 2005. – С. 2-3.
56. Вавилова В.П. Перспективы местной антибактериальной терапии биопароксом в программе профилактики обострений хронического аденоидита у детей, посещающих детские дошкольные учреждения / В.П. Вавилова // Педиатрия. – 2003. – №4. – С. 81-86.
57. Васильев В.Н. Содержание секреторных иммуноглобулинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости при хронических заболеваниях бронхолегочной системы у детей/ В. Н. Васильев, Ю.К. Шаров, И.Е. Куксинский // Педиатрия. – 1994. – №5. – С. 90-91.
58. Вафин А.Ю. Заболевания органов дыхания в Республике Татарстан: многолетний эпидемиологический анализ./ А.А. Визель, В.Г.Шерпутовский // Вестник современной клинической медицины. – 2016. - №9 (1).- С. 24-31.
59. Вахитов Х.М. Сравнительная характеристика показателей липидного спектра, мембранолиза и клеточного противотранспорта у детей с учетом частоты эпизодов респираторной заболеваемости и отягощенной наследственности по атеросклерозу: автореф. дис. канд. мед. наук / Х.М. Вахитов. – Казань, 2000. – 21 с.
60. Вахитов Х.М. Метаболические нарушения при необструктивных бронхитах и внебольничных пневмониях у детей и возможности их коррекции: автореф. дис. докт. мед. наук / Х.М. Вахитов. – Москва, 2010. – 52с.

61. Вахитов Х.М. Цитокиновый профиль и липидный обмен при бронхолегочных заболеваниях у детей /О.И. Пикуза, Л.Ф. Вахитова, Е.В.Агафонова // Российский педатрический журнал. – 2009. – №1. – С. 30-32.
62. Вахитов Х.М. Цитокиновый профиль и липидный обмен при бронхолегочных заболеваниях у детей /О.И.Пикуза, Л.Ф.Вахитова, Е.В. Агафонова // Российский педатрический журнал. – 2009. – №1. – С. 30-32.
63. Вахитова Л.Ф. Состояние показателей мембранолиза и липидного обмена у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию и методы их коррекции: автореф. дис. канд. мед. наук / Л.Ф. Вахитова. – Казань, 2004. – 20 с.
64. Взаимосвязь показателей биоцидности нейтрофилов и эндотелийзависимой вазореактивности при хронической ревматической болезни сердца / М.В. Ильин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С.156.
65. Визель А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Перемены как повод для обсуждения/ И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. - 2015. - №8(1).- С. 62-69.
66. Влияние нативных липопротеинов низкой плотности на продукцию цитокинов клетками линий P388 Д и ЕСV 304 / Е.Ю. Никитина [и др.] // Иммунология. – 1998. – №6. – С. 2-7.
67. Внебольничные пневмонии у детей. Клинические рекомендации. М: оригинал-макет– 2015. –64с.
68. Волкова М.П. Липидный спектр сыворотки крови при пневмонии у часто болеющих детей / М.П. Волкова // Здоровоохранение Белоруссии. – 1989. – №1. – С. 2-9.
69. Воспалительные и иммунологические маркеры атеросклероза у женщин со стабильной стенокардией в разных фазах климакса / Н.А. Манак [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 233-234.
70. Гаджиев Д.Н. Иммунные нарушения при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях/ С.В. Сушков, В.А. Аллахвердиев// Хирургия. – 2015. - №6. – С. 32-34.
71. Гаджиев Д.Н. Особенности нарушений в системе цитокинов и перекисного окисления липидов при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях/ В.А.Аллахвердиев, Н.Д.Гаджиев// Казанский медицинский журнал. – 2017. - №98(5). - С. 686-691.

72. Галимова Л.Ф. Особенности цитокинового профиля при внебольничной пневмонии у детей, вызванной атипичными возбудителями/Пикуза О.И., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. //Репродуктивное здоровье детей и подростков – 2017 – №2–с.56-64.
73. Галкина Е.В. Взаимодействие СРБ и сывороточного амилоидного пептида с ИЛ-8 и их роль в регуляции функций нейтрофилов / Е.В. Галкина, П.Г. Назаров, А.В. Полевщиков // Русский иммунологический журнал. – 2000. – №5. – С. 363-374.
74. Гапархоева З.М. Современные представления о роли генетических предикторов при бронхиальной астме у детей / О.А.Башкина, Е.Н.Селиверстова, Т.Р.Стройкова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – №10(1). – С. 6-11.
75. Гапархоева З.М. Сравнительная характеристика триггерных механизмов формирования бронхообструктивного синдрома у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом / О.А.Башкина, Е.Н.Селиверстова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – №97(1). – С. 66-69.
76. Генетические варианты ABCA1 транспортера в развитии атеросклероза / Е.П. Демина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 113-114.
77. Генетические основы бронхиальной астмы / А. Ю. Асанов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, №4. – С. 31-37.
78. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции / Р. Геннис. – М.: Мир, 1997. – 230 с.
79. Геппе Н.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики/Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А.// Доктор РУ – 2015– №13 (114)–с.28-30.
80. Геращенко М.В. Новые технологии медикаментозной профилактики ОРЗ у детей школьного возраста в условиях мегаполиса: автореф. дис. канд. мед. наук / М. В. Геращенко. – М., 2007. – 23 с.
81. Гиляревский С.Р. Применение питавастатина у лиц пожилого и старческого возраста: оптимальное соотношение пользы и риска/ И.М.Кузьмина, М.В.Голшмид, Г.Ю.Захарова, И.И.Синицина // Атеротромбоз. – 2016. – №2. – С. 116-124.
82. Гиляревский С.Р. «Непотерянное время» в профилактике развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: отдаленные результаты применения статинов с целью первичной

- профилактики/ И.М.Кузьмина, М.В.Голшмид, Г.Ю.Захарова, // Атеротромбоз. – 2016. – №2. – С. 108-115.
83. Головкин А.С. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения/ В.Г.Матвеева, М.В.Хуторная и др.// Цитокины и воспаление. – 2015. - №14(2). - С. 58-64.
84. Голубцова О.И. Клинико-иммунологическая эффективность комбинированного применения препаратов Пневмо-23 и Аффинолейкин у детей с рецидивирующим бронхитом: автореф. дис. канд. мед. наук. – Казань, 2007. – 20 с.
85. Гомоцистеин и функциональное состояние почек у детей с нефротическим синдромом / Л.Т. Фаизова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, №4. – С. 60-63.
86. Горбанев Е.А. Длительное наблюдение семейной гиперхолестеринемии с ксантоматозом /Е. А. Горбанев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 94.
87. Грамнацкий М.И. Липидный спектр крови детей и подростков с артериальной гипертензией /М.И. Грамнацкий, Н.Н. Грамнацкая // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 104.
88. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, №2. – С. 3-12.
89. Дворецкий Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких / Л.И. Дворецкий // Consilium-medicum. – 2001. – №12. – С. 14-17.
90. Дебейки М. Новая жизнь сердца / М. Дебейки, А. Готто; пер. с англ. – М: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 497 с.
91. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию / И.И. Дедов // Ожирение и метаболизм. – 2006. – №1. – С. 2-4.
92. Дедов И.И. Ожирение и метаболизм / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2004. – Т. 3, №6. – С.84-89.
93. Делян В.Ю. Клиническое значение показателей реактивности нейтрофилов и антибактериального иммунитета при различных вариантах бронхита у детей раннего возраста: автореф. дис. . канд. мед. наук / В.Ю. Делян. – Казань, 1998. – 24 с.
94. Джумагазиев А.А. Примеение иммуномодуляторов и метаболитов для профилактики острого бронхита и острой

- пневмонии у детей // Новая наука: теоретический и практический взгляд – 2016 (3). - С. 44-45.
95. Динамика изменения оксидантной активности плазмы при различных способах введения препарата церулоплазмин / Т.А. Крайнова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т.67, №6. – С. 58-60.
96. Дисфункция эндотелия в группах риска в юношеском возрасте / Р.Н. Варварина [и др.] // V Всерос. съезд кардиологов: тез. докл. – Челябинск, 1996. – С. 31-32.
97. Добряк Т.А. Местные факторы защиты слизистых оболочек при бронхитах у детей раннего возраста: автореф. дис. канд. мед. наук / Т.А. Добряк. – Омск, 2000. – 24 с.
98. Долгих Т.П.. Клинико-иммунологические аспекты внутриутробных инфекций с поражением центральной нервной системы у новорожденных / Т.Н.Белкова, Ю.И.Тирская и др // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, №1. – С. 46-50.
99. Долгушин И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. – Екатеринбург: УрО РАН, 2001. – 282 с.
- 100.Дорошенкова А.Е. Содержание цитокинов сыворотки крови у больных фиброзирующими альвеолитами / А. Е. Дорошенкова, Т.И. Фролова // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 73.
- 101.Доценко Э.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы / Э.А. Доценко, Г.И. Юпатов, А.А. Чиркин // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2001. – №3. – С. 6-15.
- 102.Дринецкий В.П. Острые респираторные заболевания и здоровье детского населения /В.П. Дринецкий // Острые респираторные вирусные инфекции у детей (клиника, диагностика, лечение): сб. науч. трудов. – СПб., 1991. – С. 4-7.
- 103.Душкин М.И. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа / М.И. Душкин, Е.Н. Кудинова, Я.Ш. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, №2. –С. 18-25.
- 104.Евдокимов В.Н. Сравнительная характеристика липидных компонентов и их метаболизма в клеточных мембранах нейтрофилов и лимфоцитов при острых пневмониях у детей: автореф. дис. канд. мед. наук / В.Н. Евдокимов. – Тюмень, 2002. – 20 с.



- 105.Егоров В.Б. Изменение процессов свободнорадикального окисления *in vitro* при лечении детей с гриппом / В.Б. Егоров, Р.Р. Фархутдинов, З.Р. Пахомова // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, приложение. – С. 67.
- 106.Ежов М.В. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации) / И.В. Сергиенко, Т.А. Рожкова, В.В. Кухарчук, Г.А. Коновалов, А.Н. Мешков и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – №10(2). – С. 72-79.
- 107.Жданов В.С. Эволюция и патология атеросклероза у человека: Эпидемиология. Мониторинг. Морфогенез. Факторы риска. Ритмические структуры. Педиатрические аспекты. Атеросклероз при различных заболеваниях / В.С. Жданов, А.М. Вихерт, Н.Г. Стернби. – М.: Триада-х, 2002. – 143 с.
- 108.Жестков А.В. Клинические особенности и иммунологические аспекты профессионального бронхита/ А.В.Жестков // Материалы 18 Национального конгресса по болезням органов дыхания, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008г., С.125.
- 109.Жизневская И.И. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей / И.Г. Хмелевская // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – №1. – С. 62-66.
- 110.Жирнов В.А. Факторы риска формирования респираторной патологии у детей / В.А. Жирнов // Практическая медицина. – 2008. – №6. – С. 42-43.
- 111.Жихарев С.С. Мембранорецепторные нарушения в патогенезе бронхиальной астмы / С.С. Жихарев, В.Н. Минеев, Н.Н. Лукашевская // Терапевтический архив. – 1991. – №3. – С. 81-84.
- 112.Журавлева И.В. Здоровье подростков: социологический анализ / И.В. Журавлева; Рос. акад. наук, Ин-т социологии. – М.: Изд-во Ин-та социологии РАН, 2002. – 238 с.
- 113.Зависимость интенсивности ПОЛ от активности антиоксидантных ферментов и формы острого панкреатита / Г.С. Ивченко [и др.] // III Национальный конгресс терапевтов: материалы конгресса, Москва, 5-7 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 100-101.
- 114.Закиров И.И. Характеристика функциональной активности оральных нейтрофилов и гуморального иммунитета у детей с внебольничной пневмонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.И. Закиров. – Казань, 2007. – 23 с.

115. Закирова А.М. Клиническое значение цинка и процессов мембранолиза в течении острых пневмоний у детей школьного возраста: автореф. дис. канд. мед. наук / А.М. Закирова. – Казань, 2003. – 21 с.
116. Здоровье и образ жизни школьников, студентов и призывной молодежи: состояние, проблемы, пути решения / И.А. Камаев [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. – 312 с.
117. Здоровье населения Республики Татарстан на пороге третьего тысячелетия / К.Ш. Зыятдинов [и др.]; под ред. И.Г. Низамова, К.Ш. Зыятдинова. – Казань: Медицина, 1999. – 256 с.
118. Земсков А.М. Типовые реакции иммунной системы при различных патологических процессах / А.М. Земсков, М.А. Земсков, В.И. Золоедов // Журнал теоретической и практической медицины. – 2004. – №1. – С. 6-12.
119. Зенков Н.К. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. – М.: МАИК, Наука-интерпериодика, 2001. – 343 с.
120. Зотов В. П. Восстановление работоспособности в спорте / В.П. Зотов. – Киев: Здоров'я, 1990. – 200 с.
121. Иванов В.А. Состояние здоровья часто болеющих детей и дифференциальный выбор методов их оздоровления в условиях специализированного санатория: автореф. дис. канд. мед. наук / В.А. Иванов. – М., 2007. – 24 с.
122. Иванова А.В. Левокарнитин в лечении и реабилитации новорожденных, перенесших асфиксию / А.В. Иванова, Г.Ф. Султанова, М.И. Кузьмина // Педиатрическая фармакология. Приложение. – 2006. – Т. 3, №4. – С. 44-45.
123. Ивницкий Ю.Ю. Интенсивность клеточного дыхания и радиорезистентность организма: автореф. дис. докт. мед. наук / Ю.Ю. Ивницкий. – СПб., 1994. – 45 с.
124. Изменения в иммунной системе при хроническом бронхите, ассоциированном с недифференцированной дисплазией соединительной ткани у лиц молодого возраста / А.К. Байгенжин [и др.] // XVIII Национ. конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 71.
125. Изучение антиоксидантного и антигипоксического действия препарата церулоплазмин на модели гипобарической гипоксии /

- Т.А. Крайнова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, №3. – С. 62-65.
126. Изучение влияния перекисного окисления липидов на реологические свойства крови при хроническом толстокишечном стазе у детей / В.А. Дударев [и др.] // Педиатрическая фармакология. Приложение. – 2006. – Т. 3, №4. – С. 38-39.
127. Изучение липидного состава мембран эритроцитов при дермореспираторном синдроме / Г.С. Джамбекова [и др.] // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 69.
128. Ильина Е.С. Организация пульмонологической помощи детям с бронхолегочной патологией / Е. С. Ильина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 23-24.
129. Ильина И.Я. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у детей раннего возраста при бронхолегочной патологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Я. Ильина. – Л., 1986. – 24 с.
130. Иммуитет: традиционные представления и новые данные о формировании иммунного ответа в онтогенезе / Е.М. Булатова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, №4. – С. 79-87.
131. Иммунный ответ при внебольничной пневмонии с различными этиотропными факторами / В.А. Невзорова [и др.] // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 108.
132. Иммунно-интерфероновая система и сердечно-сосудистые заболевания / И.Д. Суркина [и др.] // Кардиология. – 1999. – №4. – С. 59-62.
133. Иммунотропология слизистой оболочки бронхов и гастродуоденальной зоны у детей при сочетанном заболевании бронхов и желудочно-кишечного тракта / А.В. Новикова [и др.] // Архив патологии. – 1996. – №6. – С. 12-16.
134. Ионов В.А. Изменения фракций атерогенных и антиатерогенных липопротеидов у больных хроническим бронхитом / В.А. Ионов // Врачебное дело. – 1990. – №5. – С. 64-66.

- 135.Искандарова С.Д. Липопротеидный спектр крови у больных пневмонией / С.Д. Искандарова // Медицинский журнал Узбекистана. – 970. – №4. – С.73-76.
- 136.Исмаилова М.А. Роль мембранодеструктивных процессов в патогенезе и исходах острых деструктивных пневмоний у детей раннего возраста, методы коррекции: автореф. дис. канд. мед. наук / М.А. Исмаилова. – М., 1989. – 20 с.
- 137.Использование сукцината кальция с целью коррекции показателей перекисного окисления липидов у часто болеющих детей / Х.М. Вахитов [и др.] // Человек и лекарство: X Рос. национальный конгресс, Москва, 7-11 апреля 2003 г. – М., 2003. – С. 388.
- 138.Исследование механизма радиозащитного действия агонистов катехоламиновых рецепторов. Включение в радиозащитный эффект обоих подтипов  $\alpha$ -адренорецепторов / В. И. Кулинский [и др.] // Радиобиология. – 1986. – Т. 26, вып. 1 – С. 11-16.
- 139.Ишмурзин Г.П. Медико-экономические показатели в лечении больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой при экстренной госпитализации/Казанский медицинский журнал// 2016. – №97, 6–с.950-958.
- 140.Казанцева И.А. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция у новорожденных с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. канд. мед. наук / И. А. Казанцева. – М., 2008. – 26 с.
- 141.Казанцева М.Е. Неспецифические заболевания легких: распространенность среди подростков с разными факторами риска и организация помощи на догоспитальном этапе: автореф. дис канд. мед. наук / М.Е. Казанцева. – Саратов, 2004. – 25с.
- 142.Каменев В.Ф., Стрельникова И.Л., Третий национальный конгресс терапевтов. Сб. материалов, Москва 5-7 ноября., 2008г., С.108.
- 143.Карапетян Т.А. Взаимосвязь между системой оксиданты антиоксиданты и микроэлементным статусом у больных внебольничной пневмонией в Карелии / Т.А. Карапетян, Н.В. Доршакова // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С.112.
- 144.Карзакова Л.М. Особенности цитокинового статуса при различных вариантах гломерулонефрита / О.И. Автономова,

- И.М. Степанова и др. // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2015. – №6. – С. 33-36.
145. Карпов Р.С. Роль иммунной системы в развитии гиперлипопротеидемий / Р.С. Карпов, Н.В. Каннская, С.Г. Осипов; под ред. Р.С. Карпова; НИИ кардиологии Том. науч. центра АМН СССР. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. – 164 с.
146. Карпов Ю.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения / Кухарчук В.В., Бойцов С.А. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – №2. – С. 5-16.
147. Карцева И.В. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующих респираторных заболеваний у часто болеющих детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Карцева. – Екатеринбург, 2003. – 26 с.
148. Карякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С.В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №3. – С. 3-8.
149. Карян Г.Л. Особенности метаболического и психологического статуса у детей с патологией верхних отделов ЖКТ и избыточной массой тела: автореф. дис. канд. мед. наук / Г.Л. Карян. – М., 2008. – 30 с.
150. Кильсенбаева Ф.А. Состояние местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей в норме и при воспалении: автореф. дис. канд. мед. наук / Ф.А. Кильсенбаева. – Уфа, 2002. – 23 с.
151. Климов А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов. – СПб., 1995. – 246 с.
152. Климов В.В. Функциональное состояние нейтрофилов при острой пневмонии у детей / В.В. Климов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. – №5. – С. 29-33.
153. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующих обструктивных бронхитов у детей Е.А. Злодеева [и др.] // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 234.
154. Клинико-иммунологические параллели поражения гастродуоденальной системы у больных бронхиальной астмой /

- Г.М. Чернявская [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – №12. – С. 51-55.
155. Клинико-лабораторная стратификация эндогенной интоксикации и SIRS у больных с распространенной формой аппендикулярного перитонита / А.А. Жидовинов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, №1. – С. 25-30.
156. Ключников С.У. Часто болеющие дети. Иммуноterapia в педиатрической практике. В кн. Лекции по педиатрии. Болезни органов дыхания. Под ред В.Ф. Демина и др. М 2011; 5: 264–267.
157. Козлов В.С. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний / В.С. Козлов, В.В. Шиленкова, О.Д. Чистякова // Consilium-medicum. – 2003. – №10. – С. 12-14.
158. Козлова Л.В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей: взгляд педиатра / Л.В. Козлова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – 2003. – Вып. 3. – С. 36-40.
159. Коляденко В.Ф. Влияние гнотобиологической изоляции на состояние системы "Перекисное окисление липидов - антиоксидантная активность" у детей с бронхиальной астмой / В.Ф. Коляденко, Ю.А. Царева // Педиатрия. – 2001. – №1. – С. 26-28.
160. Кондратьев В.Г. Липопротеиды сыворотки крови при пневмониях / В.Г. Кондратьев // Терапевтический архив. – 1975. – №3. – С. 81-83.
161. Кондратьева Е.И. Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей и детей с хроническими очагами инфекции в носоглотке на фоне немедикаментозного лечения. / Н.П. Степаненко, У.В. Лиханова // Курортная медицина. – 2013. – №1. – С. 57-60.
162. Константинов Д.Ю. Клиническая характеристика и особенности нарушений липидного обмена у больных хроническим гепатитом С с холестерозом желчного пузыря / Д.Ю. Константинов // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, №4. – С. 310-313.
163. Контрощикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: учебное пособие / К. Н. Контрощикова. – Н. Новгород, 2000. – 24 с.

164. Концепция развития пульмонологической помощи населению РФ (2004-2008г.г.) / А.Г. Чучалин [и др.] // Педиатрия. – 2004. – №1. – С. 34-37.
165. Конюшевская А.А. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при остром гломерулонефрите у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // Здоровье ребенка. – 2011 – №30(3). – С.23-27.
166. Коровина Н.А. Комплексная терапия обструктивного бронхита с применением фенспирида (Эреспал) у детей раннего возраста / Н.А. Коровина, Е.М. Овсянникова, И.Е. Данилова // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – №10. – С. 28-31.
167. Корожанова Л.К. Особенности течения инфаркта миокарда у женщин в зависимости от цитокинового статуса / Л.К. Корожанова, Г.Д. Абильмажинова, Н.Р. Исхакова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7. – С. 167-168.
168. Королева О.И. Клиническое значение показателей функциональной активности нейтрофилов ротовой полости при различных вариантах бронхита у детей старшего школьного возраста: автореф. дис. канд. мед. наук / О.И. Королева. – Казань, 2005. – 23 с.
169. Кортелев В.В. Физические свойства базального трахеобронхиального секрета у здоровых людей и у больных хроническим бронхитом; влияние некоторых видов лечения: автореф. дис. канд. мед. наук / В. В. Кортелев. – Хабаровск, 2004. – 23 с.
170. Костина В.В. Хронический бронхит: этиология, патогенез, особенности клиники и лечения / В.В. Костина // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – №1. – С. 129-134.
171. Кравченко Л.В. Особенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией / А.А.Афонин // Педиатрия. – 2011. – №90(1). – С. 39-43.
172. Крайнова Т.А. Церулоплазмин. Биологические свойства и клиническое применение / Т.А. Крайнова, Л.М. Ефремова; Нижегород. гос. предприятие по производству бактериальных препаратов – фирма «ИМБИО». – Н. Новгород: НГМА, 2000. – 32 с.

173. Критерии оздоровления детей с рецидивирующими инфекционными заболеваниями дыхательных путей / Т.А. Федотова [и др.] // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 2000. – №4. – С. 31-36.
174. Кровь и инфекция / Г.И. Козинец [и др.]. – М.: Триада-фарм, 2001. – 452 с.
175. Куделя Л.М. Клинико-иммунологическая и бронхологическая характеристика поздней астмы / Л.М. Куделя, Л.Д. Сидорова // Клиническая медицина. – 2002. – №3. – С. 33-35.
176. Кузьмин С.Ю. Клинико-диагностическое значение транспортных белков-апопротеина и некоторых фракций липидов в патогенезе острых пневмоний у детей: автореф. дис. канд. мед. наук / С.Ю. Кузьмин. – Л., 1990. – 21 с.
177. Кушелевская О.В. Роль адгезинов и хемокинов в развитии и течении инфекционного процесса у детей при хронических и рецидивирующих болезнях легких: автореф. дис. канд. мед. наук / О.В. Кушелевская. – М., 2007. – 24 с.
178. Лабораторная и функциональная диагностика в педиатрии / под ред. Р. Р. Кильдияровой. – М., 2008. – 192 с.
179. Лаврентьева О.В. Влияние антигипоксантов на состояние перекисного окисления белков и липидов крови у больных бронхиальной астмой / О.В. Лаврентьева, Д.Ш. Дубина, Л.П. Воронина // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 83.
180. Лаврова А.Е. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях / А.Е. Лаврова // Российский педиатрический журнал. – 2000. – №3. – С. 42-47.
181. Латфуллин И.А. Основы диагностики заболеваний органов дыхания / И.А. Латфуллин, А.А. Подольская. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 208 с.
182. Леонтьева И.Н. Современные подходы к лечению гомозиготной гиперхолестеринемии. // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2017. – №62(4) .– С. 71-82.
183. Лизенко М.В. Липидный состав мембран эритроцитов и липопротеидов как индикатор состояния больных бронхиальной астмой / М.В. Лизенко, В.И. Петровский // Междунар. молодежная школа “Биоиндикация-98”: материалы Междунар. молодежной школы. – Петрозаводск, 1998. – Т.1. –С. 240.



184. Липидный и фосфолипидный спектор сыворотки крови и мембран клеток у детей с синдромом увеличенной вилочковой железы / П.Д. Ваганов [и др.] // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2004. – №21. – С. 3-19.
185. Липидный спектр и перекисное окисление липидов крови у детей с сахарным диабетом и скрытыми гипертензивными реакциями / Г.Э. Горбань [и др.] // VI Всерос. съезд кардиологов. – М., 1999. – С. 34-35.
186. Лютов Н.Г. Иммунотерапия рецидивирующих респираторных заболеваний / Н. Г. Лютов // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 3-4. – С. 13-15.
187. Маврина Л.И. Взаимосвязь скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита с синтропией к гипертонической болезни и ишемической болезни сердца: автореф. дис. канд. мед. наук / Л.И. Маврина. – Казань, 2003. – 24 с.
188. Маевский Е.И. Коррекция гипоксических состояний путем поддержания функции митохондрий: автореф. дис. докт. мед. наук / Е.И. Маевский. – М., 1998. – 34 с.
189. Мажуль Л.М. Некоторые показатели липидного обмена у больных с гастродуоденальной патологией / Л.М. Мажуль, К.К. Далидович, В.В. Гулько // Вопросы медицинской химии. – 1990. – Т. 36, №4. – С. 10-11.
190. Макарова Г.А. Цитокины в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с хронической инфекцией *Chlamydia pneumoniae* / Г.А. Макарова // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 69.
191. Макрушина Л.В. Совершенствование методов реабилитации часто болеющих детей в экологически неблагоприятном регионе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Макрушина. – Краснодар, 2002. – 22 с.
192. Маланичева Т.Г. Особенности мукозального иммунитета у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний / Е.В. Агафонова, С.С. Можгина // Практическая медицина – 2017. – №7. – с.68-73.

193. Маланичева Т.Г. Локальный цитокиновый профиль и цитологический статус у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма/Е.В. Агафонова, С.С. Можгина// Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2017. – №5 (62). – с.139-143.
194. Мальцев С.В. Нарушение баланса цинка при хроническом гастродуодените у детей / С.В. Мальцев, Р.А. Файзуллина // Педиатрия. – 2002. – №3. – С. 49-51.
195. Мальцев С.В. Экологические аспекты исследования МЭ спектра организма человека / С.В. Мальцев, В.С. Валиев // Влияние окружающей среды на состояние здоровья женщин и детей: сб. науч. тр. – Казань, 1994. – С. 13-19.
196. Мамаев С.Н. Цитокины и инфекционные факторы при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии / С.Н. Мамаев, С.С. Заглиева, С.Г. Заглиев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 232-233.
197. Маркова Т.П. Длительно и часто болеющие дети / Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров // Русский медицинский журнал. – 2002. – №3. – С. 125-127.
198. Матвеева С.А. Взаимосвязи липидного и белкового обмена у женщин ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом (по данным многофакторного анализа) / С.А. Матвеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 236.
199. Матвеева С.А. Липидный и углеводный обмен: зависимости у мужчин ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом (по данным многофакторного анализа) / С.А. Матвеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 236-237.
200. Матейко Г.Б., Пылюк И.И. Особенности клиники и факторы риска у детей часто болеющих острыми респираторными заболеваниями// Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований – 2015 – №8–с.55-58.
201. Маянский А.Н. Клинические аспекты фагоцитоза / А.Н. Маянский, О.И. Пикуза. – Казань: Магариф, 1993. – 192 с.
202. Мелитицкая А.В. Факторы риска артериальной гипертензии у детей и подростков /А.В. Мелитицкая, Л.В. Яковлева,

- А.В. Бурангулова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, №5. – С. 444-446.
- 203.Меньшикова Е.Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. – Новосибирск, 1994. – 156 с.: ил.
- 204.Метаболическая коррекция при заболеваниях органов дыхания у детей с использованием солей янтарной кислоты / Х.М. Вахитов [и др.] // Практическая медицина. – 2004. – №2. – С. 36-37.
- 205.Метаболический синдром у детей и подростков / под ред. Л.В. Козловой. – М., 2008. – 96 с.
- 206.Механизмы течения рецидивирующего бронхита у детей / А.И. Рывкин [и др.] // Педиатрия. – 2001. – №1. – С. 8-13.
- 207.Мовчан Е.В. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных гипертонической болезнью в зависимости от времени, прошедшего с начала развития острого коронарного синдрома / Е.В. Мовчан, В.А. Разин, В.И. Рузов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 248.
- 208.Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы / В.В. Новицкий [и др.] // Бюллетень Сибирской медицины. – 2006. – №2. – С. 62-67.
- 209.Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при сосудистых осложнениях сахарного диабета типа 1 / Е. Б. Кравец [и др.] // Сахарный диабет. – 2006. – №1. – С. 10-17.
- 210.Мурашко Е.В. Некоторые показатели липидного и углеводного обмена и гомеостаза у мальчиков 6-15 лет с семейным анамнезом преждевременной ИБС / Е.В. Мурашко, С.Г. Леонтьев // Кардиология. – 1996. – Т. 36, №2. – С. 17-24.
- 211.Мутации гена аполипопротеина В-100 у российских пациентов с выраженной гиперхолестеинемией / А.Н. Мешков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 241.
- 212.Набиуллина Р.Р. Дифференцированная психотерапия психических нарушений у больных артериальной гипертензией с различной генетической детерминированностью/Р. Р. Набиуллина. – М., 2006. – 320 с.
- 213.Надеева Р.А. Скорость натрий-литиевого противотранспорта в эритроцитах у больных сахарным диабетом первого типа и риском развития диабетической нефропатии / Р.А. Надеева,

- Ф.В. Валеева, В.Н. Ослопов // Сахарный диабет. – 2004 – №4. – С. 14-15.
214. Назаренко И.М. Особенности фагоцитоза, иммунного и интерферонового статусов у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом / И.М. Назаренко, Л.Г. Кузьменко, Н.И. Петрук // Педиатрия. – 2001. – №5. – С. 20-23.
215. Накостенко Т.Н. Изменения клеточного энергообмена и возможности их коррекции у детей дошкольного и младшего школьного возраста: автореф. дис. канд. мед. наук / Т.Н. Накостенко. – М., 2007. – 22 с.
216. Нейтрофилы и дисбаланс протеазы/антипротеазы при хроническом бронхиолите у детей / Г.Л. Мурыгина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. – №1. – С. 81-85.
217. Некоторые метаболические средства в коррекции патологической трансформации сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов / Л.А. Балыкова [и др.] // Практическая медицина. – 2008. – №6. – С. 17.
218. Некоторые показатели липидного обмена при длительном увеличении вилочковой железы у детей / А.В. Полищук [и др.] // Педиатрия. – 1993. – №3. – С. 64-66.
219. Нелимфоидные механизмы иммунологических расстройств / А.М. Земсков [и др.] // International J. on Immunorehabilitation. – 2000. – Vol. 2(1). – P. 161-173.
220. Нестеренко З.В. Особенности современного клинического течения пневмонии у детей / З.В. Нестеренко // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 106-107.
221. Нестерович С.В. Цитоморфологические маркеры воспаления при инфекционном процессе различной этиологии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. канд. мед. наук / С.В. Нестерович. – Томск, 2004. – 31 с.
222. Николаева А.В. Липидный обмен и эндотелиальная дисфункция у больных с первичным гипотиреозом / А.В. Николаева, Л.В. Пименов // III Национальный конгресс терапевтов: материалы конгресса, Москва, 5-7 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 180.

- 223.Новиков П.Д. Иммунокоррекция и иммунореабилитация рибомунилом детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями / П.Д. Новиков, В.И. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – №2. – С. 8-14.
- 224.Новые возможности повышения качества здоровья часто болеющих детей / М.В. Гаращенко[и др.] // Российский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, №18. – С. 1166-1170.
- 225.Об итогах Всероссийской диспансеризации детей: [Решение Коллегии Минздрава РФ: принято 22 апреля 2003, Москва. Протокол № 7] // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 2. – С. 154-156.
- 226.Овсиенко Е.А. Роль нарушений перекисного окисления липидов в патогенезе локализованной формы атопического дерматита у детей: автореф. дис канд. мед. наук / Е.А. Овсиенко. – Иркутск, 2000. – 23 с.
- 227.Орадова А.Ш. Методы исследования цитокинов / Г.У.Устенова, Г.С.Стобаева // Медицина. – 2014. – №10. – С. 84-87.
- 228.Ослопов В.Н. Взаимосвязь артериальной гипертензии и сахарного диабета с позиций нарушения транспорта ионов через мембрану клетки / В.Н. Ослопов, В.В. Талантов, Э.Н. Хасанов // Актуальные вопросы диабетологии: материалы науч.-практ. конф. Волго-вятского района. – Казань, 1994. – С. 22-27.
- 229.Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.Н. Ослопов. – Казань, 1995. – 78 с.
- 230.Ослопов В.Н. Нерешенные вопросы взаимосвязи эссенциальной гипертензии и сахарного диабета / В.Н. Ослопов, В.В. Талантов // Взгляд на проблему при изучении транспорта ионов через мембрану клетки: сб. науч. трудов. – Т. 1, вып. 1. – Казань, 1994. – С.75-82.
- 231.Ослопов В.Н. Показатели риска развития дислипидемий у часто болеющих детей/ В.Н.Ослопов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2007. -- №1 - С. 37-38.
- 232.Ослопов В.Н. Показатели активности натрий-литиевого противотранспорта и липидного спектра у подростков с частыми респираторными заболеваниями/ Фассахов Р.Р., Фомичева Т.А., Вахитова Л.Ф.// Вестник современной клинической медицины. - 2009. -- №3(2) - С. 8-10.

- 233.Ослопов В.Н. Артериальная гипертензия и клеточная мембрана (теория и практика мембранной концепции первичной артериальной гипертензии Ю.В.Постнова): Монография Казань, ИД «Меддок». – 2012. –460с.
- 234.Ослопов В.Н. Артериальная гипертензия и клеточная мембрана (теория и практика мембранной концепции первичной артериальной гипертензии Ю.В. Постнова): Монография, Издание второе, переработанное и дополненное в 2 частях/ Казань, ИД «Меддок». – 2014. –644с.
- 235.Ослопова А.А. Соотношение клинических проявлений шизофрении с функциональной характеристикой клеточных мембран по результатам изучения скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита:дис.канд. мед. наук /А.А. Ослопова. – Казань, 2003. – 143с.
- 236.Ослопова А.А. Существует ли связь между генетически детерминированным состоянием клеточных мембран и особенностями клиники и лечения эндогенных психозов / А.А. Ослопова, А.Н. Карпов // Казанский медицинский журнал. – 2003. – Т. 84, №2. – С.124-126.
- 237.Ослопова А. А., Ослопов В.Н. Шизофрения (состояние проблемы, новые патогенетические аспекты проявления шизофрении на субклеточном уровне): Монография/ Казань, ИД «Меддок». – 2012. –144с.
- 238.Ослопова Ю.В. Экстрасистолия (состояние проблемы, мембранные аспекты патогенеза и лечения): Монография/ Казань, ИД «Меддок». – 2012. –300с.
- 239.Особенности иммунного ответа слизистых оболочек дыхательных путей у недоношенных детей с пневмониями / М.В. Кушнарера [и др.] // Педиатрия. – 2002. – №1. – С. 13-18.
- 240.Особенности синтеза фактора некроза опухоли в условиях гиперлипидемии / Р.П. Огурцов [и др.] // Иммунология. – 1998. – №6. – С. 20-21.
- 241.Острый воспалительный процесс как фактор модификации липопротеидов крови и развития гиперхолестеринемии / Т.В. Талаева [и др.] // Журнал Академии медицинских наук Украины. – 1997. – №3. – С. 463-470.
- 242.Палагина М. В. Коррекция состояния местных факторов защиты верхних дыхательных путей у детей дошкольного возраста в

- условиях экологического неблагополучия / М. В. Палагина, М.А. Белякова, А.И. Ицкович // Педиатрия. – 2000. – №6. – С. 9-11.
- 243.Пальмова Л.Ю. Анализ случаев госпитализации по поводу обострений бронхиальной астмы ихронической обструктивной болезни легких/ А.А.Подольская, З.А. Шайхутдинова, Д.А. Заплатова, Е.Б. Дружкова// Казанский медицинский журнал. - 2016. -- №6(97) - С. 958-962.
- 244.Панахов Н.А. Уровни циркулирующих цитокинов в ранние сроки послеимплантационного периода/ Махмудов Т.Г.// Казанский медицинский журнал. – 2017. - №92(6). - С. 938-943.
- 245.Параметры, определяющие ЛВП-опосредованную акцепцию холестерина из клеток периферических тканей при дислиппротеидемиях с разным уровнем холестерина ЛВП / О.А. Литинская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 217.
- 246.Парахонский А.П. Влияние моксонидина на липидный обмен у больных с артериальной гипертензией / А.П. Парахонский, С.С. Циганюк // III Национальный конгресс терапевтов: материалы конгресса, Москва, 5-7 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 190.
- 247.Пауков В.С. Взаимоотношения «местного» и «общего» в воспалении / В.С. Пауков, О.Я. Кауфман // Архив патологии. – 1998. – №7. – С. 7-16.
- 248.Педиатрия: национальное руководство. – В 2 т. – М., 2009. – 200 с.
- 249.Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО  $\alpha$  в терапии ювенильных артритов / Е.И. Алексеева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, №5. – С. 51-56.
- 250.Петрова А.В. Состояние показателей перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом второго типа с дистальной полинейропатией / А.В. Петрова, Т.И. Родионова // III Национальный конгресс терапевтов: материалы конгресса, Москва, 5-7 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 192-193.
- 251.Петрова В.С. Характеристика липидного состава атерогенных и антиатерогенных липопротеидов сыворотки крови больных бронхиальной астмой / В.С. Петрова // Вопросы медицинской химии. – 1994. – Т. 40, №1. – С. 41-44.
- 252.Пикуза О.И. Новые пути к повышению качества лечения очаговых вариантов острых пневмоний у детей школьного

- возраста / О.И. Пикуза, А.М. Закирова // Казанский медицинский журнал. –2006. – Т. 87, приложение. – С. 100.
- 253.Пикуза О.И. Состояние бактерицидной системы оральных нейтрофилов и колонизационной резистентности полости рта при острых бронхитах у детей / О.И. Пикуза, О.И. Королева, И.Г. Шошина // Российский педиатрический журнал. – 2004. – №5. – С. 17-19.
- 254.Пикуза О.И. Этиология и патогенез рецидивирующих бронхитов у детей / О.И. Пикуза,
- 255.Е.А. Самороднова // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83, №2. – С. 128-130.
- 256.Пикуза О.И. Скорость натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита у часто болеющих детей/ Вахитов Х.М., Ослопов В.Н.// Педиатрия. – 2006. - №3. - С. 21-24.
- 257.Пикуза О.И. Функциональные особенности клеточных мембран при бронхитах и пневмониях у детей/ Вахитов Х.М., Ослопов В.Н., Ахметвалеева Ю.Н., Кораблева А.А.// Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. - №5. - С. 27-28.
- 258.Пикуза О.И. Современные возможности индикации гомеостатических резервов при бронхитах у детей/ Вахитов Х.М., Генералова Е.В.// Казанский медицинский журнал. – 2016. - №97,1. - С. 41-47.
- 259.Пикуза О.И. Современные возможности индикации гомеостатических резервов при бронхитах у детей/ Вахитов Х.М., Генералова Е.В.// Казанский медицинский журнал. – 2016. - №97,1. - С. 41-47.
- 260.Пикуза О.И. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей. / Ф.Ф. Ризванова, Е.В. Генералова, О.А. Кравцова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. - №5. - С. 136-138.
- 261.Пикуза О.И. Показатели липидного обмена при бронхитах и пневмониях у детей /Вахитов Х.М., Ахметвалеева Ю.Н., Гиниятова Л.Р., Шарафеева Л.Ф. // Материалы 4 региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в ПФО, Казань, 5-7 ноября 2007 г. – С. 153-154.
- 262.Пинегин Б.В. Все, что известно на сегодня о цитокинах / Б.В. Пинегин, Т.М. Андропова, Р. М. Хаитов // Практикующий врач. – 1996. – №3. – С. 13-16.



263. Плешкова Е.М. Окислительный стресс и его участие в развитии и течении болезней мочевой системы у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014 – №59(5). – С.9-14.
264. Полевщиков А.В. Оценка клинической эффективности препарата ИРС-19 при лечении острых ринофарингитов / А.В. Полевщиков, С.В. Рязанцев, Н.А. Хлебникова // Новости отоларингологии и логопатологии. – 2000. – №3. – С. 231-234.
265. Полиморфизм генов IL1B(+3953) и TNFA(-308) в патогенезе ревматоидного артрита / О. А. Герцог [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С. 52-56.
266. Полупанова Ю.А. Клинико-патогенетическое и диагностическое значения белков острой фазы и маркера апоптоза при заболевании бронхо-легочной системы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Полупанова. – Астрахань, 2007. – 22 с.
267. Полунина Н.В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – №5. – С. 17-24.
268. Постнов И.Ю. Проницаемость мембраны эритроцитов для натрия у больных гипертонической болезнью с наследственной предрасположенностью к заболеваниям и без нее / И.Ю. Постнов, В.А. Люсов // Кардиология. – 1985. – №1. – С.47-50.
269. Постнов Ю.В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит) / Ю.В. Постнов // Кардиология. – 2000. – №10. – С. 4-12.
270. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении / М.П. Потапнев // Иммунология. – 1995. – №4. – С. 34–40.
271. Почивалов А.В. Современные подходы к терапии бронхитов и эффективность применения препарата эреспал при острых бронхитах у детей / А.В. Почивалов, С.А. Никифорова // Педиатрия. – 2002. – №6. – С. 58-61.
272. Противовоспалительные цитокины и аутоантитела к миокарду пациентов с наджелудочковыми тахиаритмиями / А.А. Деткова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 112.
273. Прохорова И.В. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с железодефицитной анемией / И.В. Прохорова, О.И. Пикуза, Л.Е.

- Зиганшина // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, приложение. – С. 119.
274. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – М., 2006. – 304 с.
275. Рагимова Н.Д. Клинико-иммуногенетические особенности новорожденных с перинатальными инфекциями / Н.Д. Гулеев // Казанский медицинский журнал. – 2017. – 98(3) – С. 362-369.
276. Разумов В.В. Цитокины лаважной жидкости и сыворотки крови как независимые маркеры персистирующего воспаления при пылевой патологии органов дыхания / В.В. Разумов, В.А. Еселевич // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 123-124.
277. Раннее выявление и коррекция дислипидемий у детей / Л.Н. Ваначева [и др.] // VIII Конгресс педиатров России, Москва, 18-21 февраля 2003 г. – М., 2003. – С. 55.
278. Ранние маркеры развития сердечно-сосудистых нарушений у больных метаболическим синдромом / Н.Н. Кушнаренок [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 210.
279. Распространенность дислипидемий среди детей и подростков в г. Санкт-Петербург / В.И. Васина [и др.] // Педиатрия. – 1999. – №2. – С. 90-94.
280. Рассмотрение сочетания патологии сердца с респираторными вирусно-бактериальными инфекциями / Л.А. Каратаева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 168-169.
281. Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях / А.А. Мамаев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №12. – С. 37-39.
282. Редькин Ю.В. Иммунный и цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом С при использовании противовирусного средства Панавир и иммуномодулятора Галавит / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, №1. – С. 40-46.
283. Резвухин А.И. Взаимосвязь содержания  $\omega$ -3 жирных кислот в продуктах питания народов севера с иммунологическими характеристиками крови / А.И. Резвухин, И.Ю. Шалаурова, Е.В. Березовская // Новые биомедицинские технологии с

- использованием биологически активных добавок: материалы конф., Новосибирск, 24-25 июня 1998 г. – Новосибирск, 1998. – С. 21-22.
284. Ремоделирование микроциркуляторного русла связано с воспалением и окислительным стрессом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Х.В. Исикова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 168-169.
285. Респираторные заболевания: этиопатогенез, клиника, лечение, профилактика: Руководство для врачей / В. В. Ботвиньева [и др.]; под ред. М.Г. Романцова. – СПб., 2002. – 80 с.
286. Рефат Алобид. Современные особенности внебольничной пневмонии детского возраста: этиологическая характеристика, клиника и состояние функции внешнего дыхания: автореф. дис. канд. мед. наук / Рефат Алобид. – Пермь, 2007. – 22 с.
287. Ризванова Е.В. Особенности функционального состояния клеточных мембран как фактор риска развития артериальной гипертензии у женщин: дис. канд. мед. наук / Е.В. Ризванова. – Казань, 2006. – 159 с.
288. Ризванова Ф.Ф. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. / О.И. Пикуза // Практическая медицина. – 2010. - №45. - С. 41-42.
289. Рогозина В.Н. Эффективность иммунокорректирующих препаратов в реабилитации часто болеющих детей организованных коллективов: автореф. дис.канд. мед. наук / В.Н. Рогозина. – Волгоград, 2007. – 24 с.
290. Родионова О.Н. Патогенетическая роль сывороточных цитокинов при синдроме раздраженного кишечника/ А.Р.Бабаева// Цитокины и воспаление. – 2011. - №10(2). - С. 38-41.
291. Ройт А. Иммунология: пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – 5-е изд. – М.: Мир, 2000. – 582 с.
292. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ИБС / С.Н. Татенкулова [и др.] // Кардиология. – 2009. – №1. – С. 4-8.
293. Роль маркеров воспаления в развитии метаболического синдрома в сочетании с ишемической болезнью сердца / О.В. Настрадаин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 261.

294. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе коклюша у детей / И.В. Бабаченко [и др.] // Педиатрия. – 2006. – №3. – С. 24-29.
295. Рыдловская А.В. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология / А.В. Рыдловская, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, №3. С. 4-10.
296. Савенкова Н.Д. Рецидивирующий бронхит у детей: состояние проблемы / Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А. // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 29-30.
297. Садыкова Д.И. Семейная гиперхолестеринемия у детей: Клинические проявления, диагностика, лечение / Л.Ф. Галимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2017. – №62 (5). – С. 119-123.
298. Самороднова Е.А. Показатели сывороточного цинка и биоцидного потенциала нейтрофильных гранулоцитов при различных клинических вариантах бронхитов у детей: автореф. дис. канд. мед. наук / Е.А. Самороднова. – Казань, 2004. – 22 с.
299. Свободнорадикальный процесс, как один из стимуляторов ремоделирования миокарда / Н.Д. Мамамтавришвили [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 231.
300. Сенников С.В. Методы определения цитокинов / С.В. Сенников, А. н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, №1. – С. 22-27.
301. Сепиашвилли Р.И. Основы физиологии иммунной системы / Р.И. Сепиашвилли. – М.: Медицина-здоровье, 2003. – 239 с.
302. Серeda Е.В. Современные принципы противовоспалительной терапии при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей / Е. В. Серeda // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – №2. – С. 33-38.
303. Силков А.Н. Аллельный полиморфизм и альтернативный сплайсинг в системе цитокинов / Н.С. Шкароба, Е.П. Горева и др. // в кн. «Иммунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике» под. Ред В.А. Козлова, С.В. Сенникова: Новосибирск: НГМУ. – 2011. – С. 46-48.
304. Симбирцев А.С. Интерлейкин 8 и другие хемокины / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 1999. – №4. – С. 9-14.
305. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. - №3(2). - С. 16-21.

306. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного статуса/ В. К. Котлуков [и др.] // Педиатрия. – 2006. – №3. – С. 14-21.
307. Скопинцев М.А. Патогенетические аспекты формирования системного воспалительного ответа у больных внебольничной пневмонией: автореф. дис. канд. мед. наук / М.А. Скопинцев. – Кемерово, 2006. – 22 с.
308. Смирнов И.Е. Цитокины на фоне лечения хронической бронхолегочной патологии у детей / И.Е. Смирнов // Педиатрическая фармакология. Приложение. – 2006. – Т.3, №4. – С. 114.
309. Содержание продуктов перекисного окисления белков и липидов у больных бронхиальной астмой / О.В. Лаврентьева [и др.] // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 40.
310. Сорогин В.П. Некоторые показатели содержания липидов в сыворотке крови у детей больных затяжной, рецидивирующей и хронической пневмонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.П. Сорогин. – М., 1973. – 20 с.
311. Сорока Н.Д. Особенности иммунотерапии затяжных и рецидивирующих респираторных болезней у детей / Н.Д. Сорока // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, №4. – С. 88-92.
312. Состояние антиокислительной системы при рецидивирующих обструктивных бронхитах и острых пневмониях у детей / О.И. Пикуза [и др.] // Практическая медицина. – 2008. – №6. – С. 93.
313. Состояние иммунного ответа при внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста / В.А. Невзорова [и др.] // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 107.
314. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ожирением / Н.В. Болотова [и др.] // Педиатрия. – 2006. – №4. – С. 11-14.
315. Сравнительные данные липидного обмена и фосфолипидного спектра мембран эритроцитов и лимфоцитов у детей с увеличением вилочковой железы / П.Д. Ваганов [и др.] // Человек и лекарство: Рос. Национ. конгресс. – М., 2001 – С. 499.

316. Сравнительный анализ значимости атипичных возбудителей в этиологии внебольничных пневмоний у детей и взрослых / С. Н. Розанова [и др.] // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 77.
317. Стандартизированные принципы диагностики, лечения и экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей / Мин-во здравоохранения РФ, РАМН, НИИ гриппа. – СПб., 2004. – 85 с.
318. Степанова Н.В. Изменение иммунного статуса детей крупного города / Н.В. Степанова // Практическая медицина. – 2008. – №6. – С. 104.
319. Сусеков А.В. Регрессия ксантоматоза у двенадцатилетнего пациента с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: клинический случай / А.А. Яфарова, М.Ю. Щербакова, А.Н. Мешков // Педиатрия. – 2016. – №3. – С. 103-108.
320. Суханова Г.А. Липиды плазматических мембран лимфоцитов у больных атеросклерозом и их детей / Г.А. Суханова, И.А. Ковалев, Г.П. Филлипов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №3. – С. 10-12.
321. Сухоруков В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей / В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – Т. 47, №5. – С. 4-50.
322. Тайбулатов Н. И. Дефицит кальция у детей: пути преодоления проблемы / Н. И. Тайбулатов // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, №5. – С. 106-109.
323. Тарасова И.В. Рецидивирующая респираторная инфекция у детей и понятие «Часто болеющие дети» / И. В. Тарасова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2006. – №23. – С. 34-40.
324. Таточенко В.К. К вопросу о симптоматическом лечении острых респираторных инфекций / В.К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5 №4. – С. 128-132.
325. Таточенко В.К. Антибактериальное лечение острых респираторных заболеваний у детей / В. К. Таточенко // Фарматека. – 2002. – №11. – С. 3-9.
326. Тепляков А.Г. Роль активации провоспалительных цитокинов и продукции аутоиммунных комплексов в патогенезе сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией

- сердца / А.Г. Тепляков, М.М. Дебиров, Л.А. Болотская // Клиническая медицина. – 2004. – №8. – С. 15-20.
327. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов, липопротеидов / В.Н. Титов. – М.: ООО «Триада», 2008. – 270 с.
328. Титов В.Н. С-реактивный белок: гетерогенность и функциональная связь с окислительным стрессом как с маркером воспаления / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №7. – С. 3-12.
329. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы: учеб. пособие для студентов высш. учеб. завед., обуч. по специальности «Биология», «Генетика», «Биофизика» / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин; Федер. целевая программа «Гос. поддержка интеграции высш. образования и фундаментальной науки на 1997 – 2000 гг.». – СПб.: Наука, 2000. – 231 с. – (Серия учебных пособий: Т. 1; Т. 2).
330. Туморнекротизирующий фактор и состояние иммунореактивности у больных ишемической болезнью сердца: клинко-иммунологические сопоставления / Е.Г. Сергеева [и др.] // Кардиология. – 1999. – Т. 39. – №3. – С. 26-28.
331. Туркина Т.И. Изменение состава сывороточных и мембранных липидов в диагностике сахарного диабета / Т.И. Туркина, Л.Ф. Марченко, Л.В. Сапелкина // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2006. – №32. – С. 132-134.
332. Уровень аполипопротеинов и уровень бластной трансформации лимфоцитов у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом / А.Н. Цигин [и др.] // Иммунология. – 1996. – №3. – С. 63-64.
333. Усвоение жира в пищеварительном тракте у больных ХОБЛ / Л.А. Акимова [и др.] // III национ. конгресс терапевтов: материалы конгресса, Москва, 5-7 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 9.
334. Учайкин В.Ф. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 400 с.
335. Учайкин В.Ф. Научные и организационные приоритеты инфекционной патологии у детей / В.Ф. Учайкин // Педиатрия. – 2003. – №3. – С. 6-10.
336. Учайкин В.Ф. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: пособие для врачей / В.Ф. Учайкин. – М., 2002. – 70 с.

337. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей / В.Ф. Учайкин // Педиатрия. – 2004. – №4. – С. 7-11.
338. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей / В.Ф. Учайкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 824 с.
339. Факторы риска ИБС и АС у жителей г. Таллина: связь с возрастом, полом, этнической принадлежностью (популяционное исследование) / О.И. Волож [и др.] // Кардиология. – 1991. – Т. 31, №7. – С. 69-71.
340. Фаустова М.Е. Этиологическая структура респираторных инфекций при различных вариантах острого бронхита / М.Е. Фаустова, Н.В. Яковлева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – №6. – С. 92-94.
341. Федорова Т.С. Метаболизм липидов и углеводов у доноров, иммунизированных противогриппозными вакцинами / Т.С. Федорова, С.В. Усова // Актуальные вопросы медицинской биотехнологии и прикладной иммунологии. – Томск, 1992. – С. 156-159.
342. С. 156-159.
343. Филиппов Г.П. Перинатальные факторы риска возникновения и развития сердечно-сосудистой патологии / Г.П. Филиппов, В.А. Желев, Е.В. Михалев // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, №4. – С. 124.
344. Фрейдлин И.С. Дефекты цитокиновой сети и принципы их коррекции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. – 1998. – №6. – С. 23–25.
345. Функциональная активность нейтрофилов и оценка окислительной модификации белков при внебольничной пневмонии в зависимости от протяженности легочного инфильтрата / Т.В. Жаворонок [и др.] // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 105-106.
346. Хаитов Р.М. Роль респираторных вирусов в патогенезе бронхиальной астмы / Р.М. Хаитов // Иммунология. – 2003. – №1. – С. 58-65.
347. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекций / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – №1. – С. 61-64.
348. Характер системной воспалительной реакции при кальцинированном аортальном стенозе / Н.Ю. Карпова [и др.] //



- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2008. – №7. – С. 170.
349. Характеристика липидного обмена при ожирении детей с нефропатиями / А.А. Вялкова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, приложение. – 107-108.
350. Хасанов Н.Р., Ослопов В.Н., Чугунова. Особенности вегетативного реагирования у больных гипертонической болезнью с различным суточным профилем артериального давления в ассоциации со скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта в эритроцитах. Неврологический вестник. – 2010. – Т. XLII, № 3. – с. 28-33.
351. Хасанов Н.Р., Хасанова Д.Р., Ослопов В.Н., Сломинский П.А. Генетический полиморфизм  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -каналов мембраны эритроцитов у больных гипертонической болезнью. Казанский медицинский журнал, 2010 г., том 91, № 4, с. 445-448.
352. Хасанов Н.Р., Хасанова Д.Р., Мухутдинова Э.М., Ослопов В.Н., Сломинский П.А. Генотипы, ассоциированные с различной скоростью  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в мембране эритроцита. Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. XCI, № 1. – С. 7-11.
353. Хасанов Н.Р., Хасанова Д.Р., Ослопов В.Н., Чугунова Д.Н. Мембранные аспекты вегетативного реагирования у больных артериальной гипертензией с различными суточными профилями артериального давления. Медицинский рецензируемый журнал «Фарматека». – 2010. - № 12. – С. 72-75.
354. Хасанов Н.Р., Хасанова Д.Р., Ослопов В.Н. Вегетативные аспекты эффективности гипотензивной терапии у больных гипертонической болезнью. Неврологический вестник. – 2011. – Т. XLIII, № 1. – с. 50-53.
355. Хасанова Д. Р. Мембранные основы синдромов вегетативной дисфункции: автореф. дис. докт. мед. наук / Д.Р. Хасанова. – Казань, 1999 – 56 с.
356. Цибулькин А.П. Иммунная система человека – от защиты к патологии / А.П. Цибулькин // Казанский медицинский журнал. – 2006. – №1. – С. 1-7.
357. Цсейнова Н. Н. Особенности иммунного реагирования у детей раннего возраста часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями / Н.Н. Цсейнова, В.А. Шовкун, Ю.Л. Мизерницкий // XVIII Национальный конгресс по болезням

- органов дыхания: материалы конгресса, Екатеринбург, 9-12 декабря 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 68.
- 358.Цыган В.Н. Генный полиморфизм иммуногенетической сигнальной системы / А.М. Иванов, Т.А. Камилова и др. // Инфектология. – 2011. – №3(2). – С. 21-27.
- 359.Чарикова Е.И. Атерогенная дислипидемия, ассоциированная с низким уровнем дигидроэпиандростерона-сульфата в сыворотки крови больных сахарным диабетом / Е.И. Чарикова, А.М. Шутов // III Национальный конгресс терапевтов: материалы конгресса, Москва, 5-7 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 260-261.
- 360.Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных заболеваний / Р. М. Торшхоева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2006. – №1. – С. 13-17.
- 361.Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. – М., 2008. – 192 с.
- 362.Часто и длительно болеющие дети: современные особенности иммунореабилитации: руководство для врачей / Н.А. Коровина [и др.]. – М., 2001. – 101 с.
- 363.Черешнева М. В. Иммунотерапия при воспалении роговой и сосудистой оболочек глаза / М.В. Черешнева // VII Съезд офтальмологов России: тез. докл. – Ч. 2. – 2000. – С. 167.
- 364.Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А. , Черешнев В.А. Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 1. С. 3–8.
- 365.Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых/ А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. // Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАК МАХ) - 2014. – 82с.
- 366.Чучалин А.Г. Пневмонии: актуальная проблема XXI века/ Терапевтический архив – 2016; – С.88 (3): С.4-12.
- 367.Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы //(под. ред А.Г. Чучалина) – 2016; 55с.
- 368.Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких/ С.Н. Авдеев, З.Р.Айсанов и др. // Пульмонология - 2014. №3– С.15-54.

- 369.Шабельникова Е.И. Морфофункциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена: автореф. дис. канд. мед. наук / Е.И. Шабельникова. – М., 2005. – 26 с.
- 370.Шайгарданова Ч.Х. Оценка риска, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха, для здоровья детей дошкольного возраста / Ч.Х. Шайгарданова, Р. Я. Хамитова // Практическая медицина. – 2008. – №6. – С. 115-116.
- 371.Шамсияров Н.Н. Заболеваемость детского населения г. Казани острыми респираторными вирусными инфекциями / Н.Н. Шамсияров // Казанский медицинский журнал. – 2003. – №1. – С. 65-66.
- 372.Шапкин Ю.Г. Перспективность аутоиммунных тестов для прогнозирования течения и оценки эффективности проводимого лечения язв желудка и 12 пестной кишки, сопровождающихся кровотечением/ Ю.В.Чалык, А.И.Калюжный// Анналы хирургии. – 2011. - №4. - С. 55-58.
- 373.Шарапова О.В. Проблемы инфекционной заболеваемости в России в новом тысячелетии / О.В. Шарапова // Педиатрия. – 2004. – №4. – С. 4-6.
- 374.Швыдченко И.Н. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов / И.Н. Швыдченко, И.В. Нестерова, Е.Ю. Синельников // Иммунология. – 2005. – №1. – С. 31-34.
- 375.Шестакова М.В. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению / М.В. Шестакова, О.Ю. Брескина // Consilium–medicum. – 2002. – Т. 4, №10. – С. 523-527.
- 376.Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции / С.В. Ширшев. – Екатеринбург, 1999. – 381 с.
- 377.Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии / В.П. Шичкин // Иммунология. – 1998. – № 2. – С. 9-12.
- 378.Шмелев Е.И. Острый бронхит / Е.И. Шмелев // Атмосфера, пульмонология и аллергология. – 2004. – №3. – С. 3-6.
- 379.Шуляк Г.А. Состояние здоровья детей Калининградской области / Г.А. Шуляк // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, приложение. – С. 191-192.
- 380.Щербавская Э.А. Изменение цитокинового профиля как адаптационный процесс в ходе прогрессирования гестоза /

- Э.А. Щербавская // Проблемы репродукции. – 2003. – №3.– С. 49-53.
- 381.Щербань Н.А. Оценка взаимосвязи уровней интерлейкина 4, фактора некроза опухолей и интерлейкина 1 $\beta$  при хронической болезни почек / Н.А. Щербань, Т.Е. Тальченкова // III Национальный конгресс терапевтов: материалы конгресса, Москва, 5-7 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 281.
- 382.Югай Ю.В. Оценка цитокинового профиля у пациентов до и после дентальной имплантации/ В.Е. Толмачев, Е.В. Маркелова, А.А. Галицына// Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. - №1. - С. 31-33.
- 383.Юпатов Г.И. Состояние липидтранспортной системы при патологии сердечно-сосудистой системы и ОРВИ / Г.И. Юпатов // X съезд терапевтов Беларуси: тез. докл. – Минск, 2001. – С. 152-153.
- 384.Яковлева Н.М. Изменения структурно-функционального статуса мембраны эритроцитов при сосудистых осложнениях сахарного диабета типа 1 / Н.М. Яковлева, Н.В. Рязанцева, В.Н. Бутусова // Молодые ученые в медицине: XI Всерос. науч.-практ. конф., Казань, 26-27 апреля 2006 г. – Казань, 2006. – С. 189.
- 385.Якунова А.Д. Факторы риска развития ожирения у детей и осложнения, возникающие при ожирении / А.Д. Якунова, Е.М. Якунова // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, приложение. – С. 186.
- 386.Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А.А. Ярилин // Иммунология. – 2001. – №4. – С. 16-20.
- 387.Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-13.
- 388.Adam J. Erythrocyte Na-Li countertransport in newborn / J. Adam, I. Deutsch, M. Karplus // Biol. Neonate. – 1993 – Vol. 64(1) – P. 13-17.
- 389.Adebayo G.I. A study of temporal effect of alcohol on human erythrocyte sodium - lithium counter transport and blood pressure / G. I. Adebayo, P. Gafmey, J. Felly // Clin. Sci. Colch. – 1997. – Vol. 73(5). – P. 29-39.
- 390.Adebayo G I. Catamenial variations in erythrocyte sodium-lithium contertransport and blood pressure /G. I. Adebayo, L. Hemeryck, M. Hall // Clin. Sci. Colch. – 1997. – Vol. 93(1). – P. 29-34.

391. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma / G. Ciprandi [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2004. – Vol. 34(6). – P. 891-896.
392. Akikusa J.D. Clinical correlates of response to pneumococcal immunization / J.D. Akikusa, A. S. Kemps // *J. Paediatr. Child Health*. – 2001. – Vol. 37 (4). – P. 382.
393. Alho O. P. Nasal mucosa in natural colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis / O.P. Alho, R. Karttunen, T.J. Karttunen // *Clin Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 137(2). – P. 366-372.
394. Allegra L. Chlamidia pneumoniae / L. Allegra // *Chlamidia pneumoniae and respiratory disease*. – Berlin, 1997. – 157 p.
395. Alveolar macrophages of children suffering from recurrent infections of respiratory tract are less efficient in eliminating apoptotic neutrophils / J. Pryjma [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 1999. – Vol. 27(3). – P. 167-173.
396. An important role for polymeric Ig receptor-mediated transport of IgA in protection against Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal carriage / K. Sun [et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173(7). – P. 4576-4581.
397. Assay of human erythrocyte sodium-dependent lithium efflux: the importance of timing of blood sampling / G. I. Adebayo [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 26(2). – P. 131-135.
398. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) [Electronic resource] / National Heart Lung and Blood Institute. – 2008. – Режим доступа: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/descriptions/aric.htm>.
399. Babu P. B. Association of interleukin-8 with inflammatory and innate immune components in bronchoalveolar lavage of children with chronic respiratory diseases / P. B. Babu, A. Chidekel, T. H. Shaffer // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 350(1-2). – P. 195-200.
400. Bamba V. Obesity and atherogenic dyslipidemia / V. Bamba, D. J. Rader // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132(6). – P. 2181-2190.
401. Benczik M. The interleukin (IL)-2 family cytokines: survival and proliferation signaling pathways in T lymphocytes / M. Benczik, S. L. Gaffen // *Immunol. Invest.* – 2004. – Vol. 33(2). – P. 109-142.
402. Boyton R.J. Pulmonary defences to acute respiratory infection / R. J. Boyton, P. J. Openshaw // *Br. Med. Bull.* – 2002. – Vol. 61(3). – P. 1-12.

403. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis / C. Marguet [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159(5). – Pt. 1. – P. 1533-1540.
404. Bush A. Growing up with lung disease: the lung in transition to adult life / A. Bush, R.-H. Carlsen, M. S. Zach // *ERSM.* – 2002. – Vol. 6(2). – P. 189-213.
405. Cardiovascular Health Study (CHS) [Electronic resource] / National Heart Lung and Blood Institute. – 2007. – Режим доступа: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/descriptions/chs.htm>.
406. Cell and cytokine profile in nasal secretions in cystic fibrosis / C. Bergoin [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2002. – Vol. 1(3). – P. 110-115.
407. Cellular expression of Ceruloplasmin in baboon and mouse lung during development and inflammation / F. Yang [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Moll. Biol.* – 1996. – Vol. 14(2). – P. 161-169.
408. Ceruloplasmin gene expression in the murine central nervous system / L.W. Klomp [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98(1). – P. 207-215.
409. Changes in granulocyte colony\_stimulating factor concentration in patients with trauma and sepsis / H. Tanaka [et al.] // *J. Trauma.* – 1996. – Vol. 40(5). – P. 718-725.
410. Cleeman J. I. Detection and evaluation of dyslipoproteinemia / J. I. Cleeman // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1998. – Vol. 27(3). – P. 597-611.
411. Clore G.M., Appella, E., Yamada, M., Matsushima. K., and Gronenborn, The general characteristic of the cytokines // *Biochemistry.* - 2004 - Vol. 29. - P. 1689-1696.
412. Colgan Parallel induction of epithelial surface-associated chemokine and proteoglycan by cellular hypoxia: implications for neutrophil activation / G. T. Nuruta [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2000. – Vol. 68(2). – P. 251-259.
413. Cope A. P. Regulation of autoimmunity by proinflammatory cytokines / A.P. Cope // *Curr. Opin. Immunol.* – 1998. – Vol. 10( 6). – P. 669-676.
414. Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) [Electronic resource] / National Heart Lung and Blood Institute. – 2007. – Режим доступа: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/descriptions/cardia.htm>.

415. Cuthbert J. A. Low-density lipoprotein (LDL) and lymphocyte responses: direct suppression by native LDL and indirect inhibition from zinc chelation by contaminating EDTA / J. A. Cuthbert, P. E. Lipsky // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1986. – Vol. 15(2). – P. 210-219.
416. Cuthbert J. A. Regulation of lymphocyte proliferation by cholesterol: the role of endogenous sterol metabolism and low density lipoprotein receptors / J. A. Cuthbert, P. E. Lipsky // *Int. J. Tissue React.* 1987. – Vol. 9(6). – P. 447-457.
417. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist gene polymorphism / V. A. Danis [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1995. – Vol. 99(2). – P. 303-310.
418. Decreased high-density lipoprotein (HDL) particle size, prebeta-, and large HDL subspecies concentration in Finnish low-HDL families: relationship with intima-media thickness / H. Watanabe [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26(4). – P. 897-902.
419. Dendritic cell-based treatment of cancer: closing in on a cellular therapy / F. H. Valone [et al.] // *Cancer J.* – 2001. – Vol. 7. – Suppl. 2. – P. 53-61.
420. Denkers E.Y. Neutrophil production of IL-2 and other cytokines during microbial infection / E. Y. Denkers, L. D. Rio, S. Bennouna // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2003. – Vol. 83(4). – P. 95-114.
421. Dietary Guidelines for Americans [Electronic resource] / US Department of Health and Human Services, U. S. Department of Agriculture. – 2005. – Режим доступа: <http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/pdf/DGA2005.pdf>.
422. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354(9177). – P. 447-455.
423. Dinarello C. A. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians / C. A. Dinarello, L. L. Moldawer // *Second.- amgen inc.* – 2000. – P. 282.
424. Dinarello C. A. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians / C. A. Dinarello, L. L. Moldawer // *Third edition.- amgen inc.* – 2002. – P. 351.

425. Discrepancy between cytokine production from peripheral blood mononuclear cells and nasal secretions among infants with acute bronchiolitis / P. M. Pitrez [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2004. – Vol. 92(6). – P. 659-662.
426. Dose-dependent suppression of transplant arteriosclerosis in aorta-allografted, cholesterol-clamped rabbits. Suppression not eliminated by the cholesterol-raising effect of cyclosporine / H. O. Andersen [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17(11). – P. 2515-2523.
427. Ducobu J. Lipids and AIDS / J. Ducobu, M.C. Payen // *Rev. Med. Brux.* – 2000. – Vol. 21(1). – P. 11-17.
428. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production / R. C. Hoch [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1993. – Vol. 21(6). – P. 839-845.
429. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host / W. Khovidhunkit [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2004. – Vol. 45(7). – P. 1169–1196.
430. European cardiovascular disease statistics: 2005 edition [Electronic resource] / S. Petersen [et al.]. – 2005. – Режим доступа: <http://www.ehnheart.org/files/statistics%202005-092711A.pdf>.
431. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285, Issue 19. – P. 2486-2497.
432. Feldmann M. Cytokines in autoimmune disorders / M. Feldmann, F. M. Brennan, R. Maini // *Int. Rev. Immunol.* – 1998. – Vol. 17(1–4). – P. 217-228.
433. Fenofibrate increases HDL-cholesterol by reducing cholesteryl ester transfer protein expression / W. De Haan [et al.] // XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, New York, 4–7 Oct. 2007. – New York, 2007. – P. 34-37.
434. Genetic polymorphism and erythrocyte sodium-lithium countertransport in essential hypertension / K. J. Tournoi [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 1996. – Vol. 255 (1). – P. 39-55.
435. Genomic sequence for human interleukin 1 beta: possible evolution from a reverse transcribed interleukin 1 alpha gene / B. D. Clark [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 1986. – Vol. 14(20). – P. 7897-7914.



436. Gould J. M. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract / J. M. Gould, J. N. Weiser // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69(3). – P. 1747-1754.
437. Grone A. Keratinocytes and cytokines / A. Grone // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2002. – Vol. 88(1-2). – P. 1-12.
438. Hall C. B. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the Gold War has not ended / C. B. Hall // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31(3). – P. 590-596.
439. Hardardottir I. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism / I. Hardardottir, C. Grunfeld, K. R. Feingold // *Curr. Opin. Lipidology.* – 1994. – Vol. 5(3). – P. 207-215.
440. Henry R. L. Invasive monitoring of airway inflammation / R. L. Henry // *Med. J. Aust.* – 2002. – Vol. 16. – Suppl.177. – P. 57-58.
441. Henry Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza A virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential / H. Kido [et al.] // *Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 385(11). – P.1029-1034.
442. Hyperlipoproteinemia effects cytokine production in whole blood samples ex vivo. The influence of lipid-lowering therapy / M. F. Mohrschladt [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1999. – Vol. 148(2). – P. 413-419.
443. IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels / N. Buchs [et al.] // *Genes Immun.* – 2001. – Vol. 2(4). – P. 222-228.
444. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo / M. M. Fort [et al.] // *Immunity.* – 2001. – Vol. 15(6). – P. 985-995.
445. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia / M. F. Muldoon [et al.] // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1997. – Vol. 84(2). – P. 145-149.
446. Immunological findings in blood and bronchoalveolar lavage fluid in chronic bronchitis patients with recurrent infectious exacerbations / I. Qvarfordt [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 11(1). – P. 46-54.
447. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S. M. Grundy [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110(2). – P. 227-239.

448. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD / I. Vachier [et al.] // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59(4). – P. 303-307.
449. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease / K. Ghoreschi [et al.] // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9(1). – P. 40-46.
450. In vivo antitumor activity of interleukin 21 mediated by natural killer cells / G. Wang [et al.] // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63(24). – P. 9016-9022.
451. Involvement of lipoproteins in suppression of interleukin 2-dependent cell proliferation by sera from aged humans / Y. Ohtsuka [et al.] // *Gerontology*. – 1990. – Vol. 6(5-6). – P. 268-275.
452. Jacobson T. A. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction / T. A. Jacobson, M. Miller, E. J. Schaefer // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29(5). – P. 763-777.
453. Kerr M. Cost effectiveness of cascade testing for familial hipercholesterolaemia, based on data from familial hipercholesterolaemia services in the UK/Pears R., Miedzybrodzka Z. [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017 – Vol. 12(1). – P. 29-34.
454. Kinetic characteristic of the erythrocyte sodium-lithium countertransport in black normotensive subjects compared with three other ethnic groups / T. C. Hardman [et al.] // *J. Hum. Hiprtens.* – 1998 – Vol. 12(1). – P. 29-34.
455. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zadelaar, T. Kooistra // *Cardiovasc Res.* – 2008. – Vol. 79(3). – P. 360-376.
456. Klomp L.W. Expression of the ceruloplasmin gene in the human retina and brain: implications for a pathogenic model in aceruloplasminemia / L.W. Klomp, J. D. Gitlin // *Hum. Mol. Genet.* – 1996. – Vol. 5(12). – P. 1989-1996.
457. Kusters J.G., van Vliet A., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection // *Clinical Microbiology Reviews.* - 2006. Vol . 19. № 3. - P . 449-490.
458. Laan M. Cigarette smoke inhibits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory cytokines by suppressing the activation of activator protein-1 in bronchial epithelial cells / M. Laan, S. Bozinovski, G. P. Anderson // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173(6). – P. 4164- 4170.

459. Li Q., Wang M., Tan L. Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. // *J. Lipid. Res.* – 2005. – V. 46. – P.1904-1913.
460. Liew F. Y. T(H)1 and T(H)2 cells: a historical perspective / F. Y. Liew // *Nature Rev. Immunol.* – 2002. – N2. – P. 55-60.
461. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation / J. D. Brunzell [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51(15). – P. 1512-1524.
462. Lymphocyte T subset counts in children with hypercholesterolemia receiving dietary therapy / L. A. Moreno [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 1998. – Vol. 42(5). – P. 261-265.
463. Luis A. Socha, John Gowardman, Diego Silva, Manuel Correcha, Nikolay Petrosky. Elevation in interleukin 13 levels in patients diagnosed with systemic inflammatory response syndrome // *Intensive Care Medicine.* - 2006. -Vol. 32, №2. - P. 244.
464. Man A. L. Improving M cell mediated transport across mucosal barriers: do certain bacteria hold the keys? / A. L. Man, M. E. Prieto-Garcia, C. Nicoletti // *Immunology.* – 2004. – Vol. 113(1). – P. 15-22.
465. Membrane fluidity and cholesterol in thymus and spleen cells from mice treated with immunomodulatory drugs / M. V. Merritt [et al.] // *Immunopharmacology.* – 1982. – Vol. 5(1). – P. 49-64.
466. Mero N. Postprandial lipid metabolism in diabetes / N. Mero, M. Syvanne, M.-R. Taskinen // *Atherosclerosis.* – 1998. – Vol. 141. – Suppl. 1. – P. 53-55.
467. Mildly oxidized low-density lipoproteins decrease early production of interleukin 2 and nuclear factor kappaB binding to DNA in activated T-lymphocytes / S. Caspar-Bauguil [et al.] // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 15(337). – P. 269-274.
468. Nabiullina R., B. Tsigankov, O. Bogoiavlenskaia, V. Oslopov. Depressive disorders in arterial hypertension patients in different level of sodium lithium countertransport in erythrocyte membrane. *The Journal of the association of European psychiatrists*, April 2004, Vol. 19- Suppl. 1, 230 s, P 115. 12<sup>th</sup> AEP Congress. Geneva, 12-18 April 2004, P 115.
469. Na-Li countertransport and blood pressure / M. Threvisan [et al.] // *Am. J. Hipertens.* – 1996. – Vol. 9(11). – P. 1132-1135.

470. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel in Blood Cholesterol levels in Children and Adolescents // NIH Publications. – 1991. – Vol. 91(7). – P. 2691-2732.
471. Nonlinear relationship between erythrocyte Na-Li countertransport and blood pressure in man / V. V. Petrov [et al.] // Methods Fing Exp. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol. 16(9). – P. 661-666.
472. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files / A. Chawla [et al.] // Science. – 2001. – Vol. 294(5548). – P. 1866-1870.
473. Oh R. Hypertriglyceridemia / R. Oh // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358(3). – P. 310.
474. Okano Y. Accessory cells reduce lipoprotein suppression of lymphocyte activation / Y. Okano, M. Macy, J. A. Harmony // Biochim. Biophys. Acta. – 1985. – Vol. 22(845). – Pt. 1. – P. 68-80.
475. Pan Y. Expression of ceruloplasmin gene in human and rat lymphocytes / Y. Pan, K. Katula, M. L. Failla // Biochim. Biophys. Acta. – 1996. – Vol. 1307(2). – P. 233-238.
476. Pathophysiology of pneumonia / S. Nelson [et al.] // Clin. Chest. Med. – 1995. – Vol. 16(1). – P. 1-12.
477. Pawankar R. Epithelial cells as immunomodulators, Current Opin / R. Pawankar // Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 3(1). – P. 3-6.
478. Pelletier M. In vivo and in vitro roles of IL-21 in inflammation / M. Pelletier, A. Bouchard, D. Girard // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173(12). – P. 7521-7530.
479. Playford R.J., Ghosh S. Cytokines and growth factor modulators in intestinal inflammation and repair // J Pathol. - 2005. Vol. 205. № 4. - P. 417-425.
480. Pneumonia, News bulletin/ WHO, 2016; November: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs331/ru/>
481. Prolactin induced expression of interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor alpha in cultured astrocytes / W. G. De Vito [et al.] // J. Cell. Biochem. – 1995. – Vol. 57(2). – P. 290-298.
482. Puneet P. Chemokines in acute respiratory distress syndrome / P. Puneet, S. Mochhala, M. Bhatia // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2005. – Vol. 288(1). – P. 3-15.
483. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group / S. Chodosh [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 27(4). – P. 722-729.

- 484.Reduction in cytochrome P-450 enzyme expression is associated with repression of CAR (constitutive androstane receptor) and PXR (pregnane X receptor) in mouse liver during the acute phase response /A. P. Beigneux [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 293(1). – P. 145-149.
- 485.Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines / R. A. Memon [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274(2). – Pt. 1. – P. 210-217.
- 486.Reid C. D. L. Dendritic cells and immunotherapy for malignant disease / C. D. L. Reid // *Br. J. Haematol.* – 2001. – Vol. 112, Issue 4. – P. 874-887.
- 487.Repression of farnesoid X receptor during the acute phase response / M. S. Kim [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278(11). – P. 8988-8995.
- 488.Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease / B.G. Brown [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345(22). – P. 1583-1592.
- 489.Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis: role of the upper airway in lower airways disease / C. McCusker [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 110(6). – P. 891-898.
- 490.Stefan Fichtner-Feigl, Warren Strober, Koji Kawakami, Ray K Puri, Atsushi Kitani. IL-13 signaling through the IL-13 $\alpha$ <sup>2</sup> receptor is involved in induction of TGF- $\beta$ <sup>1</sup> production and fibrosis // *Nature Medicine.* - 2005.- №12. - P. 99-106.
- 491.Stimulation of interleukin-6 production by endothelin in rat bone marrow-derived stromal cells / T. Agui [et al.] // *Blood.* – 1994. – Vol. 84(3). – P. 2531-2538.
- 492.Strengell M. IFN-alpha regulates IL-21 and IL-21R expression in human NK and T cells / M. Strengell, I. Julkunen, S. Matikainen // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol. 76(2). – P. 416-422.
- 493.Strieter R. M. Role of tumor necrosis factor alpha in disease states and inflammation / R. M. Strieter,S. L. Kunkel, R. C. Bone // *Crit. Care. Med.* – 1993. – Vol. 21. – Suppl. 10. – P. 447-463.
- 494.Suzuki T. Differential roles of interleukin-1beta and interleukin-8 in neutrophil transendothelial migration in patients with *Helicobacter pylori* infection / T. Suzuki, K. Ina, T. Nishiwaki // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39(4). – P. 313-321.

495. Synergy of IL-21 and IL-15 in regulating CD8<sup>+</sup> T cell expansion and function / R. Zeng [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 201(1). – P. 139-148.
496. Taskinen M. R. Nocturnal hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia following moderate evening intake of alcohol / M. R. Taskinen, E. A. Nikkila // *Acta. Med. Scand.* – 1977. – Vol. 202(3). – P. 173-177.
497. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles / J. H. Distler [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102(8). – P. 2892-2897.
498. The protective effect of serum lipoproteins against bacterial lipopolysaccharide / T. E. Read [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14. – Suppl. K. – P. 125-129.
499. Total cholesterol risk and of mortality in the oldest old / A.W. E. Weverling-Rijnsburger [et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350, Issue 9085. – P. 1119-1123.
500. Tsukagoshi H. Role of neutral endopeptidase in bronchial hyperresponsiveness to bradykinin induced by interleukin-1 beta / H. Tsukagoshi // *J. Appl. Physiol.* – 1995. – Vol. 78(9). – P. 921.
501. Tumor necrosis factor- $\alpha$  activates smooth muscle cell migration in culture and is expressed in the balloon-injured rat aorta / S. Jovinge [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17(8). – P. 490-497.
502. Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP / H. H. Zhang [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51(5). – P. 2929-2935.
503. Vareesangthip K., Hanlakorn P., Suwannaton L. Abnormal kinetics of erythrocyte sodium lithium countertransport in renal transplant recipients. // *Transplant. Proc.* – 2004. – V. 36. – P. 1367–1371.
504. Wang M. Interleukin-24 and its receptors / M. Wang, P. Liang // *Immunology.* – 2005. – Vol. 114(2). – P. 166-170.
505. Wierzbicki A.S. Relation between sodium-lithium countertransport and hypertriglyceridemia in type V hyperlipidemia. // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – V. 14 (1). – P. 32–37.

### **Сведения об авторах:**

Вахитов Х.М. – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач педиатр высшей категории.

Пикуза О.И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета, академик АНТ Республики Татарстан, заслуженный деятель науки Республики Татарстан, Лауреат Государственной премии Республики Татарстан, врач педиатр высшей категории.

Булатов В.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, заслуженный врач Российской Федерации, Отличник здравоохранения СССР, врач-педиатр высшей категории.

Ослопов В.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Казанского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки Республики Татарстан, врач кардиолог высшей категории.

Газиев А.Р. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Казанского государственного медицинского университета, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории.

Вахитова Л.Ф. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-неонатолог высшей категории.

Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Булатов В.П.,  
Ослопов В.Н., Газиев А.Р., Вахитова Л.Ф.

**Мембранные и метаболические механизмы  
в патогенезе заболеваний органов дыхания у детей**

Монография

Отпечатано в полном соответствии с качеством  
предоставленного электронного оригинал-макета

Подписано в печать 18.05.2018 г.  
Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печатных листов 9.  
Бумага офсетная, тираж 600. Заказ Ф-33 .

Отпечатано в



г. Казань, ул. Муштари, 11, тел. 259-56-48.

**E-mail: meddok2005@mail.ru**