

5. Solovyova I.A., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Ryazanova N.G., Demko I.V. Structural and functional state of the right ventricle myocardium in patients with asthma of moderate and severe degree // *Siberian Medical Review*. – 2014. – № 2. – P. 42-47

6. Chuchalin A.G., Ogorodova L.M., Petrovsky F.I., Zhestkov A.V., Il'kovich M.M., Martynenko T.I., Rebrov A.P., Reutova L.Yu., Tereshchenko Yu.A., Fassakhov R.S., Chernyak B.A. Monitoring and treatment of severe asthma in adults. Results of the national multicenter study NABAT // *Therapeutic Archives*. – 2005. – № 3. – P. 36-43.

7. Bradding P. Asthma: Eosinophil Disease, Mast Cell Disease, or Both? // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 4. – P. 84-90.

8. Hanania N. Targeting airway inflammation in asthma: current and future targets and therapies // *Chest*. – 2008. – Vol. 6, № 3. – P. 245–252.

9. Meyer N., Nuss S.J., Rothe T., Siebenhüner A., Akdis C.A., Menz G. Differential serum protein markers and the clinical severity of asthma // *J. Asthma Allergy*. – 2014. – Vol. 25, № 7. – P. 67-75.

10. Reuter S., Heinz A., Sieren M., Wiewrodt R., Gelfand E.W., Stassen M., Buhl R., Taube C. Mast cell-derived tumor necrosis factor is essential for allergic airway disease // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 773-782.

11. Wood L.G., Baines K.J., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma // *Chest*. – 2012. – Vol. 142, № 1. – P. 86-93.

#### Сведения об авторах

Демко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: demko64@mail.ru.

Собко Елена Альбертовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; заведующая отделением аллергологии, КГБУЗ Краевая клиническая больница.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: sobko29@mail.ru.

Чубарова Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; врач аллерголог отделения аллергологии КГБУЗ ККБ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201529; e-mail: svetachubarova@mail.ru.

Соловьева Ирина Анатольевна – ассистент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru.

Крапошина Ангелина Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: angelina-maria@inbox.ru.

Медведева Надежда Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии и гистологии человека, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201409; e-mail: medvenad@mail.ru.

Вахтина Лариса Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201409; e-mail: vak-lar@mail.ru.

Жуков Евгений Леонидович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201409; e-mail: evgen\_patolog@mail.ru.

Ищенко Ольга Петровна – кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, КГБУЗ ККБ

Адрес 660022, г. Красноярск ул. Партизана Железняка, г. 3; тел. 8(391) 2201529; e-mail: fridag@yandex.ru.

Жегалов Павел Сергеевич – заведующий эндоскопическим отделением КГБУЗ Краевая клиническая больница.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3; тел. 8(391) 220 15 59; gs7@mail.ru.

© САВЧЕНКО А. А., ДРЕСВЯНКИНА Л. В., ГРИНШТЕЙН Ю. И., АРИСТОВ А. И.

УДК 616.24-002:612.11-092

## ОСОБЕННОСТИ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ И МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

А. А. Савченко<sup>1,2</sup>, Л. В. Дресвянкина<sup>1</sup>, Ю. И. Гринштейн<sup>2</sup>, А. И. Аристов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, вр. и. о. директора – д. м. н., проф. С. В. Смирнова;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов.

**Цель исследования.** Сравнительное изучение хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией средней тяжести.

**Материалы и методы.** Обследовано 48 больных внебольничной пневмонией средней тяжести и 112 здоровых людей. Исследовали люцигенин- и люминол-зависимую хемилюминесценцию нейтрофилов.

**Результаты.** У больных пневмонией в течение 2-х недель антибиотикотерапии сохраняется высокий уровень хемилюминесценции нейтрофилов крови, но с тенденцией к нормализации активности с 7-х суток лечения. Нейтрофилы мокроты характеризуются низким уровнем хемилюминесценции.

**Заключение.** Низкая хемилюминесценция нейтрофилов мокроты связана с истощением метаболических резервов клеток в легких на фоне антибиотикотерапии, что может явиться причиной рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** пневмония, нейтрофилы, хемилюминесценция, активные формы кислорода.

## FEATURES OF CHEMILUMINESCENT ACTIVITY OF BLOOD NEUTROPHILS AND SPUTUM OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DURING THE TREATMENT

A. A. Savchenko<sup>1,2</sup>, L. V. Dresvjankina<sup>1</sup>, Yu. I. Grinshtejn<sup>2</sup>, A. I. Aristov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Research Institute of medical problems of the North;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky.

**The aim of the research.** A comparative study of the chemiluminescent activity of blood neutrophilic granulocytes and sputum in patients with community-acquired pneumonia of moderate severity.

**Materials and methods.** Were examined 48 patients with community-acquired pneumonia of moderate severity, and 112 healthy people. Were studied lyutsigenin- and luminol-dependent chemiluminescence of neutrophils.

**Results.** In patients with pneumonia within 2 weeks of antibiotic therapy is still a high level of chemiluminescence of blood neutrophils, but with a tendency to normalization of activity from the 7th day of treatment. Sputum neutrophils are characterized by low levels of chemiluminescence.

**Conclusion.** Low sputum neutrophil chemiluminescence associated with the depletion of metabolic reserves of cells in the lung on the background of antibiotic therapy that can cause disease recurrence.

**Key words:** pneumonia, neutrophils, chemiluminescence, active oxygen species.

### Введение

Пневмония остается одним из самых распространенных заболеваний респираторной системы с высоким уровнем летальности. По официальным данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ, в 2010 г. в РФ было зарегистрировано 449673 случая заболевания пневмонией с уровнем заболеваемости у лиц в возрасте старше 18 лет 3,88 [3,8]. Но согласно расчетам, учитывающих показатели статистики зарубежных стран и проведенных популяционных исследований, ожидаемая заболеваемость пневмонией должна составлять 14-15%, что позволяет говорить об общем числе заболевших в России ежегодно болеет 1,5 млн. человек [8]. В структуре причин смерти в мире пневмонии занимают 4-8-е место после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний, цереброваскулярной патологии и хронической обструктивной болезни легких и 1-е место среди инфекционных болезней [7].

Новые диагностические и прогностические подходы при ведении пациентов с внебольничной пневмонией полагаются на оценку биомаркеров, появляющихся при воспалительной реакции организма хозяина против микроорганизма и позволяют повысить качество своевременного выявления пневмонии, оценить степень тяжести и определить необходимость в назначении и продолжительности антибактериальной терапии [8,11]. Нейтрофильные гранулоциты представляют собой высокореперативное звено в иммунной системе, они первыми мобилизуются в очаг воспаления, от их фагоцитарной активности во многом зависит эффективность противомикробной защиты организма [6,14,15]. Хемилюминесцентная активность нейтрофилов характеризует состояние «респираторного взрыва», который развивается при взаимодействии клеток с объектами фагоцитоза [1,5]. Исследование особенностей хемилюминесцентной активности нейтрофилов позволит охарактеризовать механизмы воспалительного

процесса, его регуляцию и в дальнейшем разработать методы прогноза характера течения и исхода заболевания.

Целью исследования явилось сравнительное изучение хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией средней степени тяжести.

### Материалы и методы

В исследование были включены 48 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, проходивших лечение в пульмонологическом отделении МБУЗ «Городская клиническая больница № 20» г. Красноярск с диагнозом «внебольничная пневмония средней степени тяжести». Диагноз устанавливался согласно Российским национальным рекомендациям по внебольничной пневмонии (2010), ATS/IDSA (2005, 2007 гг.) [8]. Степень тяжести определялась клинико-лабораторными и инструментальными критериями, а также по шкале CURB-65 и соответствовала МКБ-ХП пересмотра [2]. Пациенты получали парентеральные формы защищенных аминопенициллинов в сочетании с макролидными антибиотиками внутрь или парентерально. В качестве контроля обследовано 112 здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Нейтрофилы выделяли из цельной гепаринизированной крови и мокроты центрифугированием в двойном градиенте плотности фикола-урографина:  $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$  — для отделения лимфоцитов;  $\rho = 1,119 \text{ г/см}^3$  — для выделения нейтрофилов. Сбор мокроты осуществлялся в стерильный контейнер с предварительным добавлением 5 мкл гепарина. Пациенты были проинструктированы об определенных правилах сбора мокроты [8].

Оценку люцигенин- и люминол-зависимой спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL3606» (Россия) [4,9]. Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум ( $T_{max}$ ), максимальное значение интенсивности

( $I_{max}$ ), а также площадь под кривой (S) ХЛ. Усиление ХЛ, индуцированной зимозаном, оценивали отношением площади индуцированной ХЛ к площади спонтанной и определяли как индекс активации. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации (2001 г.).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ( $C_{25}$  и  $C_{75}$  соответственно). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Различия между исследуемыми показателями в динамике лечения (связанные выборки) определяли по U критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

**Результаты и обсуждение**

При исследовании параметров люцигенин-зависимой ХЛ нейтрофилов крови у больных пневмонией обнаружено, что уже в первые сутки госпитализации снижается время выхода на максимум и остается пониженным на 7 и 14 сутки лечения (табл. 1). С первых суток лечения и в течение всего периода обследования у больных повышается максимум интенсивности и площадь под кривой спонтанной

ХЛ. Время выхода на максимум зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой ХЛ снижено только в первые сутки лечения, с 7-х суток данный показатель восстанавливается до контрольного уровня. С 1-х суток госпитализации и до конца наблюдаемого периода у больных пневмонией повышен максимум интенсивности и площадь под кривой зимозан-индуцированной ХЛ. Индекс активации у больных снижен в 1,4 раза на 1-е и в 1,8 раза на 14-е сутки лечения.

При исследовании люминол-зависимой ХЛ нейтрофилов крови у больных пневмонией обнаружено повышение максимума интенсивности и площади под кривой ХЛ на 1-е, 7-е и 14-е сутки лечения относительно контрольных значений (табл. 2). На 7-е сутки лечения у больных наблюдается снижение площади под кривой спонтанной ХЛ относительно исходного уровня. Время выхода на максимум зимозан-индуцированной люминол-зависимой ХЛ нейтрофилов у больных на 1-е сутки лечения в 1,4 раза и в 1,2 раза ниже на 7-е сутки, чем у лиц контрольной группы, но к 14-м суткам данный показатель восстанавливается. На всем протяжении обследования у больных повышен максимум интенсивности и площадь под кривой индуцированной ХЛ. Индекс активации по люминол-зависимой ХЛ у больных на 14-е сутки лечения снижен относительно контрольного диапазона.

Таблица 1

**Люцигенин-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных пневмонией в динамике лечения ( $M_e, C_{25}-C_{75}$ )**

Показатели	Контроль (n=112) 1	Больные пневмонией		
		1-е сутки, (n=24) 2	7-е сутки, (n=16) 3	14-е сутки, (n=16) 4
Спонтанная хемилюминесценция				
$T_{max}$ , сек	2552 1759 – 3547	1476 1093 – 2240	1864 1484 – 2358	1550 1121 – 3473
		$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,038$	$p_1 = 0,012$
$I_{max}$ , о.е. $\times 10^3$	6,79 2,58 – 14,28	17,82 10,08 – 51,50	28,43 4,03 – 51,61	25,15 1,53 – 54,13
		$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,012$	$p_1 = 0,019$
$S$ , о.е. $\times$ сек $\times 10^5$	3,05 1,04 – 9,51	14,93 6,13 – 28,10	9,84 4,09 – 23,30	17,20 8,98 – 20,10
		$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,027$	$p_1 = 0,023$
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция				
$T_{max}$ , сек	2029 1618 – 2647	1444 1086 – 1992	1656 935 – 2159	1537 1046 – 2986
		$p_1 = 0,001$		
$I_{max}$ , о.е. $\times 10^3$	11,16 7,63 – 27,68	39,67 17,24 – 56,73	24,39 11,78 – 61,69	49,83 19,69 – 64,81
		$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,015$	$p_1 = 0,009$
$S$ , о.е. $\times$ сек $\times 10^6$	5,65 2,95 – 15,49	17,55 8,50 – 49,84	24,30 7,92 – 28,90	15,95 7,60 – 21,55
		$p_1 = 0,002$	$p_1 = 0,011$	$p_1 = 0,041$
Синд./ Спонт.	1,77 1,11 – 3,22	1,28 0,70 – 2,01	1,68 1,06 – 3,01	0,99 0,90 – 1,07
		$p_1 = 0,018$		$p_1 = 0,035$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия с контрольными показателями.

Таблица 2

**Люминол-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных пневмонией в динамике лечения ( $M_e, C_{25}-C_{75}$ )**

Показатели	Контроль (n=125) 1	Больные пневмонией		
		1-е сутки, (n=48) 2	7-е сутки, (n=46) 3	14-е сутки, (n=32) 4
Спонтанная хемилюминесценция				
$T_{max}$ , сек	966 587 – 1514	805 434 – 1172	1108 646 – 1613	1480 948 – 1710
		$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,001$	$p_1 = 0,004$
$I_{max}$ , о.е. $\times 10^3$	7,98 3,26 – 21,01	55,74 32,35 – 92,19	50,67 17,08 – 79,08	54,81 51,35 – 102,51
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,004$
$S$ , о.е. $\times$ сек $\times 10^5$	2,66 1,12 – 7,18	35,15 21,00 – 50,68	24,50 10,10 – 36,10	29,10 12,90 – 35,50
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,044$	$p_1 = 0,006$
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция				
$T_{max}$ , сек	1098 796 – 1463	806 619 – 1168	934 608 – 1166	1294 1051 – 1371
		$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,040$	
$I_{max}$ , о.е. $\times 10^3$	17,48 7,02 – 34,62	113,32 52,84 – 130,44	113,16 39,28 – 134,02	72,33 62,90 – 126,45
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,018$
$S$ , о.е. $\times$ сек $\times 10^6$	5,47 1,97 – 12,63	56,30 35,30 – 94,71	52,00 23,80 – 62,60	38,70 23,40 – 39,40
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,006$
Синд./ Спонт.	1,74 1,34 – 2,50	1,66 1,17 – 2,85	1,92 1,32 – 2,94	1,29 1,12 – 1,41
				$p_1 = 0,043$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия с контрольными показателями;  $p_2$  – /-/- с показателями больных на 1 сутки лечения.

Изучение люцигенин-зависимой спонтанной ХЛ нейтрофилов мокроты у больных пневмонией позволило определить увеличение времени выхода на максимум спонтанной ХЛ на 14-е сутки по сравнению с показателем на 1-е сутки госпитализации (табл. 3). У обследованных пациентов отмечается понижение максимума интенсивности на 7-е сутки лечения относительно значений, определяемых на 1-е сутки, на 14-е сутки значение показателя восстанавливается. У больных на 7-е и 14-е сутки лечения понижается площадь под спонтанной кривой ХЛ нейтрофилов мокроты относительно уровня на 1-е сутки. На 7-е сутки установлено понижение максимума и площади под кривой зимозан-индуцированной ХЛ нейтрофилов относительно значений на 1-е сутки терапии.

Исследование показателей спонтанной люминол-зависимой ХЛ нейтрофилов мокроты у больных пневмонией показало на 7-е и 14-е сутки лечения повышение времени выхода на максимум и понижение площади под кривой ХЛ относительно соответствующих значений на 1-е сутки госпитализации (табл. 4). На 7-е сутки наблюдается снижение интенсивности ХЛ по сравнению с уровнем, определяемым на 1-е сутки. Время выхода на максимум зимозан-индуцированной ХЛ активности нейтрофилов мокроты больных на 7-е сутки лечения выше определяемых на 1-е сутки госпитализации. К 14-м суткам данный показатель

восстанавливается. На 7-е и 14-е сутки лечения снижается площадь под индуцированной ХЛ кривой относительно значений, выявленных на 1-е сутки. Максимум интенсивности люминол-зависимой ХЛ на 14-е сутки больных ниже, чем на 1-е и 7-е сутки лечения.

Люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который синтезируется в системе NADPH-оксидазы и относится к первичным активным формам кислорода (АФК). Люминол способен вступать в хемилюминесцентную реакцию и с первичными, и с вторичными АФК [1,10,13]. При этом, цитотоксическая активность нейтрофильных гранулоцитов определяется уровнем продукции как первичных, так и вторичных АФК [5,12]. У больных пневмонией на всем протяжении обследования повышен уровень синтеза нейтрофилами крови первичных и вторичных АФК, как в состоянии относительного покоя (спонтанная ХЛ), так и при активации функциональной активности (зимозан-индуцированная ХЛ). Время выхода на максимум характеризует скорость развития «дыхательного взрыва» в случае регуляторного или антигенного воздействия на клетку. Спонтанная ХЛ реакция развивается за счет регуляторного влияния оптимизации температуры на метаболизм нейтрофильных гранулоцитов. Сокращение времени выхода на максимум

Таблица 3

**Люцигенин-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов мокроты у больных пневмонией в динамике лечения (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Показатели	1-е сутки, (n=23) 1	7-е сутки, (n=20) 2	14-е сутки, (n=18) 3
Спонтанная хемилюминесценция			
T <sub>max</sub> , сек	2144 758 – 3424	3000 548 – 4143	3688 2717 – 4659
			p <sub>1</sub> =0,042
I <sub>max</sub> , о.е. × 10 <sup>3</sup>	2,52 0,75 – 20,50	1,03 0,20 – 3,65	2,86 0,25 – 5,47
		p <sub>1</sub> =0,017	
S, о.е. × сек × 10 <sup>5</sup>	4,05 0,84 – 7,34	0,72 0,28 – 2,78	1,26 0,11 – 2,41
		p <sub>1</sub> =0,013	p <sub>1</sub> =0,044
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция			
T <sub>max</sub> , сек	1824 1371 – 2313	2270 1554 – 2498	2572 2181 – 2963
I <sub>max</sub> , о.е. × 10 <sup>3</sup>	5,20 1,31 – 9,90	1,55 0,23 – 9,71	5,13 1,54 – 8,73
		p <sub>1</sub> =0,049	
S, о.е. × сек × 10 <sup>6</sup>	2,95 0,71 – 9,90	1,63 0,24 – 4,43	1,97 0,53 – 3,41
		p <sub>1</sub> =0,022	
Синд./ Спонт.	1,04 0,50 – 1,80	1,39 0,92 – 3,08	3,02 1,41 – 4,62
			p <sub>1</sub> =0,048

Примечания: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия с показателями больных на 1 сутки лечения.

Таблица 4

**Люминол-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов мокроты у больных пневмонией в динамике лечения (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Показатели	1-е сутки, n=45 1	7-е сутки, n=24 2	14-е сутки, n=20 3
Спонтанная хемилюминесценция			
T <sub>max</sub> , сек	444 325 – 989	1399 683 – 3275	1841 1117 – 2988
		p <sub>1</sub> =0,033	p <sub>1</sub> =0,041
I <sub>max</sub> , о.е. × 10 <sup>3</sup>	3,92 0,62 – 33,05	1,01 0,39 – 12,27	2,34 0,28 – 7,83
		p <sub>1</sub> =0,043	
S, о.е. × сек × 10 <sup>5</sup>	3,30 0,54 – 16,75	1,02 0,22 – 5,80	0,91 0,20 – 3,63
		p <sub>1</sub> =0,044	p <sub>1</sub> =0,039
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция			
T <sub>max</sub> , сек	922 586 – 1123	1356 1176 – 2229	1349 852 – 1589
		p <sub>1</sub> =0,044	
I <sub>max</sub> , о.е. × 10 <sup>3</sup>	11,98 2,42 – 40,37	6,35 0,62 – 22,70	3,99 0,33 – 13,99
			p <sub>1</sub> =0,040 p <sub>2</sub> =0,048
S, о.е. × сек × 10 <sup>6</sup>	9,59 1,51 – 30,40	2,07 0,35 – 12,48	1,12 0,22 – 4,84
		p <sub>1</sub> =0,040	p <sub>1</sub> =0,044
Синд./ Спонт.	1,80 1,24 – 3,39	1,83 1,32 – 2,87	1,21 1,11 – 1,30

Примечания: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия с с показателями больных на 1 сутки лечения; p<sub>2</sub> – /-/ с показателями больных на 7 сутки лечения.

люцигенин-зависимой ХЛ при пневмонии характеризует способность метаболической системы клеток к ускоренной продукции супероксид-радикала. Восстановление скорости развития «дыхательного взрыва» при индукции зимозаном на 7-е сутки лечения определяется истощением резервов нейтрофилов больных к быстрой продукции супероксид-радикала. Снижение индекса активации у больных пневмонией определяется невозможностью адекватной активацией НАДФН-оксидазы при дополнительном антигенном воздействии. Необходимо подчеркнуть, что обследование больных осуществлялось на фоне антибиотикотерапии.

Нейтрофильные гранулоциты мокроты – клетки, выделенные из воспалительного очага, их хемилюминесцентная активность значительно снижена, что определяется истощением метаболических резервов. Установлено снижение скорости развития «дыхательного взрыва» прежде всего при синтезе вторичных АФК, но и на 14-е сутки лечения – по уровню первичных АФК. В процессе лечения уровень синтеза первичных и вторичных АФК снижается, что может определяться как снижением интенсивности воспалительного процесса, так и дополнительным понижением метаболических возможностей клеток и действием антибиотиков.

#### Заключение

Таким образом, у больных внебольничной пневмонией средней степени тяжести в течение 2-х недель антибиотикотерапии сохраняется высокий уровень синтеза первичных и вторичных АФК нейтрофильными гранулоцитами крови, но с тенденцией к нормализации хемилюминесцентной активности уже с 7-х суток лечения. Нейтрофильные гранулоциты мокроты характеризуются низким уровнем синтеза первичных и вторичных АФК уже с 1-х суток лечения с последующим снижением хемилюминесцентной активности, что связано с истощением метаболических резервов клеток и понижением уровня воспалительных процессов в легких на фоне антибиотикотерапии. Слабая бактерицидная активность нейтрофильных гранулоцитов в очаге воспаления может явиться причиной рецидива заболевания, что требует дополнительных исследований по разработке методов регуляции функциональной активности фагоцитирующих клеток.

#### Литература

1. Владимиров Ю.А., Проскура Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341-388.
2. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия // Consilium Medicum. – 2008. – № 3. – С. 25-30.
3. Заболеваемость населения России в 2010 году: статистические материалы. – Часть III. – М., 2011. – 152 с.
4. Коленчукова О.А., Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4-5. – С. 437-440.
5. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шкапова Е.А. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии. – Новосибирск: Наука, 2009. – 184 с.

6. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 1-2. – С. 115-119.

7. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. – М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. – 353 с.

8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. – М., 2010. – 54 с.

9. Шимохина Н.Ю., Савченко А.А., Петрова М.М., Ляшенко А.А., Чижилова И.К., Воронковская А.В. Особенности системы гемостаза и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных острым коронарным синдромом // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 6. – С. 21-24.

10. Benbarek H., Ayad A., Deby-Dupont G., Boukraa L., Serteyn D. Modulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the luminol and lucigenin amplified chemiluminescence of equine neutrophils // Vet. Res. Commun. – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 29-33.

11. Fernandez E. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community-Acquired Pneumonia Impact Study // BMC Geriatrics. – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 1-21.

12. Genestet C., Le Gouellec A., Chaker H., Polack B., Guery B., Toussaint B., Stasia M.J. Scavenging of reactive oxygen species by tryptophan metabolites helps Pseudomonas aeruginosa escape neutrophil killing // Free Radic. Biol. Med. – 2014. – Vol. 73. – P. 400-410.

13. Khan P., Idrees D., Moxley M.A., Corbett J.A., Ahmad F., von Figura G., Sly W.S., Waheed A., Hassan M.I. Luminol-based chemiluminescent signals: clinical and non-clinical application and future uses // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2014. – Vol. 173, № 2. – P. 333-355.

14. Liu G., Yang H., Chen X., Wang X., Chu Y. Modulation of neutrophil development and homeostasis // Curr. Mol. Med. – 2013. – Vol. 13, № 8. – P. 1270-1283.

15. Strydom N., Rankin S.M. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease // J. Innate Immun. – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 304-314.

#### References

1. Vladimirov Yu.A., Proskurina E.V. Free radicals and cell chemiluminescence // Successes of Biological Chemistry. – 2009 – Vol. 49. – P. 341-388.
2. Dvoretzkiy L.I. Community-acquired pneumonia: diagnosis and antibiotic therapy // Consilium Medicum. – 2008. – № 3. – P. 25-30.
3. Morbidity of the population of Russia in 2010: statistical material. – Part III. – М., 2011. – 152 p.
4. Kolenchukova O.A., Savchenko A.A., Smirnova S.V. Features of luminol- and lucigenin-dependent chemiluminescence of neutrophilic granulocytes in patients with chronic rhinosinusitis // Medical Immunology. – 2010. – Vol. 12, № 4-5. – P. 437-440.

5. Kurtasova L.M., Savchenko A.A., EA Shkapova E.A. Clinical aspects of functional disorders of neutrophil granulocytes in cancer pathology. – Novosibirsk: Nauka, 2009ю. – 184 p.

6. Savchenko A.A., Zdzitovetsky D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Chemiluminescent activity of neutrophils and concentration level of cytokines in patients with advanced purulent peritonitis // Cytokines and Inflammation. – 2013. – Vol. 12, № 1-2. – P. 115-119.

7. Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. Community-acquired respiratory tract infections: a guide for physicians. – М.: Premier MT, Our Town, 2007. – 353 p.

8. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I. Kozlov R.S., Tyurin I.E., Rachina S.A. Community-acquired pneumonia in adults: recommendations for diagnosis, treatment and prevention: A guide for physicians. – М., 2010 – 54 p.

9. Shimohina N.Yu., Savchenko A.A., Petrova M.M., Lyashenko A.A., Chizhikova I.K., Voronkovskaya A.V. Features of the hemostatic system and chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in patients with acute coronary syndrome // Siberian Medical Review. – 2012. – № 6. – P.21-24.

10. Benbarek H., Ayad A., Deby-Dupont G., Boukraa L., Serteyn D. Modulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the luminol and lucigenin amplified chemiluminescence of equine neutrophils // Vet. Res. Commun. – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 29-33.

11. Fernandez E. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community-Acquired Pneumonia Impact Study // BMC Geriatrics. – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 1-21.

12. Genestet C., Le Gouellec A., Chaker H., Polack B., Guery B., Toussaint B., Stasia M.J. Scavenging of reactive oxygen

species by tryptophan metabolites helps Pseudomonas aeruginosa escape neutrophil killing // Free Radic. Biol. Med. – 2014. – Vol. 73. – P. 400-410.

13. Khan P., Idrees D., Moxley M.A., Corbett J.A., Ahmad F., von Figura G., Sly W.S., Waheed A., Hassan M.I. Luminol-based chemiluminescent signals: clinical and non-clinical application and future uses // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2014. – Vol. 173, № 2. – P. 333-355.

14. Liu G., Yang H., Chen X., Wang X., Chu Y. Modulation of neutrophil development and homeostasis // Curr. Mol. Med. – 2013. – Vol. 13, № 8. – P. 1270-1283.

15. Strydom N., Rankin S.M. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease // J. Innate Immun. – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 304-314.

#### Сведения об авторах

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пионика, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3г; тел. 8(391) 2280683, e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Дресвянкина Любовь Викторовна – аспирант лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3г; тел. 8(391) 2280683, e-mail: imtlune@impr.ru.

Гринштейн Юрий Исаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201395, e-mail: grinstein.yi@gmail.com.

Аристов Александр Иванович – ассистент кафедры терапии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201395, e-mail: aiaristov@yandex.ru.

© АНЦИФЕРОВА Е. В., НИКУЛИНА С. Ю., ЕМЕЛЬЯНЧИК Е. Ю., А.А. ЧЕРНОВА, АНЦИФЕРОВА Л. Н., МАКСИМОВ В. Н., КИРИЛЛОВА Е. П., ИВАНИЦКИЙ Э. А., ЧЕРКАШИНА Т. В., КАЧАНОВА Т. В.

УДК 616.12-008.314-053.2-092:575.174.015.3:577.217

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА КОННЕКСИНА40 В РАЗВИТИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА У ДЕТЕЙ

Е. В. Анциферова<sup>1,2</sup>, С. Ю. Никулина<sup>1</sup>, Е. Ю. Емельянчик<sup>1</sup>, А. А. Чернова<sup>1</sup>, Л. Н. Анциферова<sup>2</sup>,

В. Н. Максимов<sup>3</sup>, Е. П. Кириллова<sup>1</sup>, Э. А. Иваницкий<sup>1</sup>, Т. В. Черкашина<sup>2</sup>, Т. В. Качанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов;

<sup>2</sup> КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, гл. врач – А. В. Павлов;

<sup>3</sup> ФГБНУ НИИ терапии, директор – член-корр. РАМН М. И. Воевода.

**Цель исследования.** Изучить частоты полиморфных аллельных вариантов гена коннексина 40 (CX40) у детей с идиопатическим синдромом слабости синусового узла.

**Материалы и методы.** Проведено молекулярно-генетическое исследование у 50 детей с идиопатическим синдромом слабости синусового узла (СССУ) и у 102 здоровых детей группы контроля.

**Результаты.** Установлена ассоциация СССУ с полиморфизмами гена CX40. У детей с идиопатическим СССУ выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа -44AA.

**Заключение.** Генотип -44AA гена CX40 определяет высокий относительный риск развития нарушений проведения импульса в формировании комбинированной патологии проводящей системы сердца.

**Ключевые слова:** дети, синдром слабости синусового узла (СССУ), брадикардия, нарушение ритма сердца, ген коннексина 40(CX40), rs35594137, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП).