

12. Таточенко В.К. Пневмонии у детей: диагностика и лечение // Леч. врач. - 2008. - №8. - С. 5-9.

13. Черняев А.Л. Диагностические ошибки в пульмонологии // Пульмонология. - 2005. - №3. - С. 5-11.

Координаты для связи с авторами: Морозова Нина Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ДВГМУ; Холодок Галина Николаевна — канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник Клинико-диагностической лаборатории НИИ охра-

ны материнства и детства Хабаровского филиала ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН; Ефименко Марина Викторовна — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник Клинико-диагностической лаборатории НИИ охраны материнства и детства Хабаровского филиала ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН; Козлов Владимир Кириллович — доктор мед. наук, профессор, засл. деятель науки, чл.-кор. РАМН, директор НИИ охраны материнства и детства Хабаровского филиала ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН.



УДК 616.24 - 002.2 - 08 : 612.15.1.11] - 053.2

В.К. Козлов¹, М.В. Козлов¹, О.А. Лебедько¹, М.В. Ефименко¹, О.Е. Гусева¹, Н.В. Морозова²

ВЛИЯНИЕ ЭХИНОХРОМА А НА НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМНОГО СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО СТАТУСА И Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ В СТАДИИ РЕМИССИИ

*Институт охраны материнства и детства СО РАМН¹,
680022, ул. Воронежская, 49, кор. 1, e-mail: iomid@yandex.ru;
Дальневосточный государственный медицинский университет²,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93,
e-mail: nauka@mail.fesmi.ru, г. Хабаровск*

Эхинохром А (2,3,5,7,8-пентагидрокси-6-этилнафталиндион-1,4) является одним из самых распространенных спиноксенов — хиноидных пигментов морских беспозвоночных. Высокая биологическая активность эхинохрома А определяется его выраженными антиоксидантными антирадикальными свойствами. Данное защитное действие эхинохрома А в немалой степени обусловлено его относительно высокой растворимостью в воде (~1 мМ) по сравнению с другими липидорастворимыми антиоксидантами. Это создает возможность для эффективного перехвата водорастворимых ион-радикалов, в частности супероксид-анион-радикала и пероксильных радикалов [2]. Кроме того, эхинохром А путем хелатирования ионов Fe 2⁺ снижает концентрацию инициатора окисления. При этом ключевую роль в редокс-превращениях эхинохрома А играют гидроксигруппы в 2, 3 и 7 положениях [2, 8, 9]. На основе эхинохрома А создан лекарственный препарат «Гистохром», являющийся антиоксидантом нового поколения и обладающий противовоспалительным, антимикробным, антивирусным эффектами [3, 4].

Хронические воспалительные заболевания легких (ХВЗЛ) являются актуальной проблемой детской пульмонологии. На фоне широкого арсенала агрессивных лечебно-диагностических технологий, применяемых

при ХВЗЛ, остро стоит вопрос о причинах развития часто рецидивирующих форм данной патологии и способах борьбы с этим явлением. В наших предыдущих исследованиях [1] было установлено, что у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии имеет место нарушение кислород-зависимого метаболизма гранулоцитов (снижение функционального резерва на фоне гиперпродукции супероксид-анион и гидроксил-радикалов), что проявляется формированием выраженного оксидативного стресса на клеточно-мембранном и организменном уровнях. Данное обстоятельство указывает на необходимость антиоксидантной антирадикальной профилактики и коррекции выявленных метаболических нарушений. Учитывая роль свободнорадикальных процессов в регуляции/дизрегуляции структурно-функционального гомеостаза иммунной системы при воспалении, уместно предположить, что восстановление редокс-баланса на фоне применения эхинохрома А приведет к соответствующим изменениям некоторых параметров иммунного статуса при ХВЗЛ у детей.

Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния эхинохрома А на процессы свободнорадикального окисления, а также на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов в периферической крови у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии.

Материалы и методы

На базе клиники ХФ ДНЦ ФПД СО РАМН - НИИ ОмИД проведено исследование, в которое были включены 17 пациентов от 7 до 12 лет с хроническими воспалительными заболеваниями легких в периоде ремиссии. Контрольную группу составили 12 детей I, II группы здоровья. Анализируемые группы были сопоставимы по возрастно-половому составу. Диагноз ХВЗЛ установлен на основании комплексного клинического обследования по дифференциально-диагностическому алгоритму, включая трансторакальную биопсию с морфологическим исследованием биоптатов легких. В 100% подтвержден порок развития легких (гипо- и дисплазия легких). Пациенты получали эхинохром А в виде препарата «Раствор гистохрома 0,02% для инъекций», который вводили внутримышечно по 0,5 мл ежедневно. Курс составлял пять инъекций. Забор крови проводили трижды: 1) до применения эхинохрома А; 2) после применения эхинохрома А (через сутки от последней инъекции); 3) в отдаленные сроки после применения эхинохрома А (через 4-5 нед. от последней инъекции).

На проведение исследования было получено разрешение этического комитета ХФ ДНЦ ФПД СО РАМН - НИИ ОмИД. Родители всех пациентов дали информированное согласие на участие детей в исследовании.

С помощью хемилюминесцентного анализа оценивали свободнорадикальный статус сыворотки крови по методикам, описанным нами ранее [5]. Определяли: Ssp (интенсивность свободнорадикального окисления), h (содержание гидроперекисей липидов), Sind-1 (скорость накопления перекисных радикалов), H (величину, обратную перекисной резистентности), Sind-2 (величину, обратную активности антиоксидантной антирадикальной защиты). Интенсивность хемилюминесценции (ХМЛ), измеренную в милливольтках, рассчитывали на 1 мл биосубстрата, выражали в относительных единицах.

Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов периферической крови изучали методом проточной цитофлуориметрии на цитометре «FACSCalibur» («Becton Dickinson», USA) с использованием BD Multitest IMK Kit в режиме автоматизированного считывания резуль-

Таблица 1

Параметры хемилюминесценции (отн. ед.) сыворотки крови у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии до и после применения эхинохрома А (M±m)

Параметры	Группа наблюдения			
	контроль	ХВЗЛ - до лечения	ХВЗЛ - после лечения	ХВЗЛ - отдаленные сроки после лечения
Ssp	0,047 ±0,003	0,127 ±0,005*	0,087 ±0,005**	0,075 ±0,005**
h	0,055 ±0,004	0,161 ±0,008*	0,096 ±0,008**	0,088 ±0,006**
Sind-1	0,104 ±0,007	0,297 ±0,008*	0,182 ±0,010**	0,170 ±0,009**
H	0,131 ±0,007	0,410 ±0,010*	0,221 ±0,009**	0,215 ±0,008**
Sind-2	0,180 ±0,010	0,451 ±0,016*	0,290 ±0,008**	0,282 ±0,006**

Примечания. * — $p < 0,05$ по отношению к группе контроль, ** — $p < 0,05$ по отношению к группе «ХВЗЛ — до лечения».

Резюме

Применение эхинохрома А в качестве монотерапии у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких в стадии ремиссии корригирует нарушения системного свободнорадикального статуса и вызывает позитивные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови.

Ключевые слова: легкие, воспаление, дети, свободнорадикальное окисление, Т-лимфоциты.

V.K. Kozlov, M.V. Kozlov, O.A. Lebedko,
M.V. Yephimenko, O.E. Guseva, N.V. Morozova

INFLUENCE OF ECHINOCHROME A ON SOME PARAMETERS OF SYSTEMIC FREE-RADICAL STATUS AND T-CELL IMMUNITY UNDER CHRONIC INFLAMMATORY LUNG DISEASES IN CHILDREN AT THE PERIOD OF REMISSION

Khabarovsk Faculty of State Founding Far-Eastern Scientific Center of Respiratory Pathology and Physiology SB RAMS - Scientific research institute of Mother and Child Care; Far Eastern State Medical University, FESMU, Khabarovsk

Summary

Using echinochrome A as monotherapy in children with chronic inflammatory lung diseases at the period of remission corrects disturbances of systemic free-radical status and causes positive changes of subpopulation composition T-lymphocytes in peripheral blood.

Key words: lung, inflammation, children, free radicals oxidation, T-lymphocytes.

татов с помощью программы Multitest. Определяли зрелые Т-лимфоциты (CD3⁺), Т-хелперы/индукторы (CD4⁺), Т-супрессоры/киллеры (CD8⁺), соотношение CD4⁺/CD8⁺ или иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Полученные данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ хемилюминограмм сыворотки крови детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии (табл. 1) свидетельствовал о том, что все исследуемые параметры достоверно превышали контрольные значения. Интенсивность свободнорадикального окисления (Ssp) была увеличена в 2,7 раза, концентрация гидроперекисей липидов (h) — в 2,9 раза, скорость образования перекисных радикалов (Sind-1) — в 2,8 раза. Активность антиоксидантной антирадикальной защиты и перекисная резистентность были снижены, о чем свидетельствовало увеличение соответствующих параметров: Sind-2 в 2,5 раза и H в 3,1 раза. После монотерапии эхинохромом А величины всех исследуемых ХМЛ-показателей хотя и сохраняли статистически значимые отличия от контрольных, но при этом достоверно снижались в сравнении с аналогичными показателями в группе «ХВЗЛ — до лечения». Так, уровни Sind-2 и H снизились в 1,6 и 1,9 раза, что свидетельствовало о соответствующем повышении активности антиоксидантной антирадикальной защиты и перекисной резистентности.

Таблица 2

Состояние Т-лимфоцитарного звена системного иммунитета у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии до и после применения эхинохрома А (M±m)

Показатель	Дети с ХВЗЛ в стадии ремиссии		
	до лечения	после лечения	отдаленные сроки после лечения
CD3 ⁺ , %	59,28±0,6	62,2±1,2*	67,5±0,17*
CD4 ⁺ , %	35,33±0,5	35,0±1,0	45,0±0,02**
CD8 ⁺ , %	19,66±0,3	19,2±0,2	16,0±0,01**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , ИРИ	1,89±0,05	1,8±0,04	2,78±0,01**

Примечания. * — $p < 0,05$ по отношению к группе до лечения; ** — $p < 0,05$ по отношению к группе после лечения.

На этом фоне интенсивность свободнорадикальных процессов (Ssp) снизилась в 1,5 раза, концентрация гидроперекисей липидов (h) — в 1,7 раза, скорость образования перекисных радикалов (Sind-1) — в 1,6 раза (табл. 1).

ХМЛ анализ сыворотки крови, проведенный в отдаленные сроки после применения эхинохрома А, продемонстрировал устойчивость последствий корригирующего эффекта препарата, даже через 4-5 нед. после монотерапии эхинохромом А все показатели системного редокс-баланса не имели достоверных отличий от аналогичных, зарегистрированных в ранние сроки после лечения (табл. 1).

В метаболическом эффекте эхинохрома А значимую роль может играть выраженная способность этого вещества корригировать липидный обмен [2, 4]. Особенности структурно-функциональной организации воздухоносной системы (наличие сурфактанта и большого количества мембранных структур, содержащих высокие концентрации фосфолипидов) свидетельствуют в пользу того, что в механизмах формирования устойчивого метаболического ответа на воздействие эхинохрома А при ХВЗЛ, помимо антирадикальной активности и хелаторных свойств, участвует широкий спектр корригирующих эффектов, основанных на липотропности этого соединения.

Известно, что активные формы кислорода (АФК), радикальной и нерадикальной природы, являются важнейшими медиаторами меж- и внутриклеточной сигнализации Т-звена иммунитета [6, 7, 11, 12]. Регулируя генную экспрессию представителей семейства NF-κB, активные формы кислорода контролируют Т-лимфопоз [10, 13, 14].

Полученные нами результаты исследования динамики субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии, подвергнутых монотерапии антиоксидантом эхинохромом А (табл. 2), косвенно подтверждают участие АФК в процессах иммуногенеза. Так, на фоне достоверного увеличения процентного содержания лимфоцитов в периферической крови (до лечения — 37,9±0,8%, после лечения — 46,6±0,9%; $p < 0,05$) статистически значимо повышалась экспрессия CD3⁺ — маркера лимфоцитов, как в ранний, так и в отдаленный периоды после применения антиоксиданта. Динамика регуляторных пулов лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса (ИРИ) отсутствовала в раннем периоде после лечения. Через 4-6 нед. после монотерапии эхинохромом А относительное содержание CD4⁺-лимфоцитов достоверно повысилось,

в то время как величина аналогичного показателя CD8⁺-лимфоцитов статистически значимо снизилась. В связи с этим соотношение CD4⁺/CD8⁺ и соответственно иммунорегуляторный индекс достоверно повысились более чем в 1,5 раза.

Таким образом, если положительные изменения системного редокс-баланса наблюдались непосредственно после монотерапии эхинохромом А и сохранялись, как минимум, в течение 4-5 нед., то изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов были отсрочены во времени и в рамках нашего исследования зарегистрированы на 4-5 нед. после медикаментозного воздействия. Вероятно, в данном случае реакция Т-лимфопоэза является проявлением таких отсроченных долговременных биологических эффектов, какими являются все морфогенетические эффекты.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что модулирование системного биогенеза АФК с помощью антиоксиданта нового поколения эхинохрома А перспективно в аспекте управления процессами Т-лимфопоэза и, следовательно, целенаправленного формирования Т-опосредованного иммунного ответа у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии.

Выводы

1. Применение антиоксиданта эхинохрома А в качестве монотерапии у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии корригирует нарушения системного свободнорадикального статуса. Данный эффект сохраняется, как минимум, в течение 4-5 нед. после воздействия препарата.

2. Через 4-5 нед. после монотерапии эхинохромом А, на фоне коррекции системного свободнорадикального статуса, у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии наблюдались изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови: увеличение относительного содержания CD3⁺- и CD4⁺-клеток, снижение CD8⁺-клеток, рост иммунорегуляторного индекса.

3. Направленность эффектов эхинохрома А в отношении исследуемых параметров свободнорадикального и иммунного статусов свидетельствует о целесообразности применения препарата при ХВЗЛ в стадии ремиссии у детей.

Л и т е р а т у р а

1. Лебедько О.А., Гусева О.Е., Козлов В.К. Нарушения оксидативного метаболизма при хронических бронхобструктивных заболеваниях легких у детей // Бюл. физиологии и патологии дыхания СО РАМН. - 2007. - № 27. - С. 12-13.
2. Кривошапко О.Н., Попов А.М., Артюков А.А. Применение биоантиоксидантов при нарушениях липидного и углеводного обмена // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2009. - №4-5 (39-40). - С. 86-89.
3. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Багирова В.Л. Новый оригинальный отечественный препарат «Гистохром» // Хим.-фармацевт. журнал. - 2003. - Т. 37, № 1. - С. 49-53.
4. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Догадова Л.П. Препарат «Гистохром» для офтальмологии // Вестник ДВО РАН. - 2004. - №3. - С. 111-119.
5. Приезжева Е.Ю., Лебедько О.А., Рыжковский Б.Я. и др. Влияние введения нитрата свинца беременным крысам на почки их потомства // Дальнев. мед. журнал. - 2007. - № 3. - С. 30-32.

6. Griffiths H.R. ROS as signalling molecules in T cells-evidence for abnormal redox signalling in the autoimmune disease, rheumatoid arthritis // *Redox. Rep.* - 2005. - Vol. 10, №6. - P. 273-280.

7. Larbi A., Kempf J., Pawelec G. Oxidative stress modulation and T cell activation // *Exp. Gerontol.* - 2007. - Vol. 42, №9. - P. 852-858.

8. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // *Life Sci.* - 2005. - Vol. 76, №8. - P. 863-875.

9. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Iron chelators and free radical scavengers in naturally occurring polyhydroxylated 1,4-naphthoquinones // *Hemoglobin.* - 2008. - Vol. 32, №1. - P. 165-179.

10. Papa S., Zazzeroni F., Pham C.G. et al. Linking JNK signaling to NF-kappaB: a key to survival // *J Cell. Sci.* - 2004. - Vol. 117, Pt. 22. - P. 5197-5208.

11. Rada B., Leto T.L. Oxidative innate immune defenses by Nox/Duox family NADPH oxidases // *Contrib. Microbiol.* - 2008. - Vol. 15. - P. 164-187.

12. Tsukahara H. Current status of redox markers in immunological and inflammatory diseases // *Rinsho Byori.* - 2005. - Vol. 53, №8. - P. 759-767.

13. Verweij C.L., Gringhuis S.I. Oxidants and tyrosine phosphorylation: role of acute and chronic oxidative stress in T- and B-lymphocyte signaling // *Antioxidants and Redox Signaling.* - 2002. - Vol. 4, №3. - P. 543-551.

14. Williams M.S., Kwon J. T cell receptor stimulation, reactive oxygen species and cell signaling // *Free Radic. Biol. Med.* - 2004. - Vol. 37, №8. - P. 1144-1151.

Координаты для связи с авторами: Козлов Владимир Кириллович — доктор мед. наук, профессор, директор НИИ охраны материнства и детства ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН, тел.: 8-(4212)-98-05-91, e-mail: zdorovye@mail.redcom.ru; Козлов Максим Владимирович — гл. врач клинического подразделения НИИ охраны материнства и детства ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН, тел.: 8-(4212)-98-05-91, e-mail: zdorovye@mail.redcom.ru; Лебедько Ольга Антоновна — доктор мед. наук, вед. науч. сотр., зав. клинико-диагностической лабораторией НИИ охраны материнства и детства ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН, тел.: 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomod@yandex.ru; Ефименко Марина Викторовна — ст. науч. сотрудник, зав. клинической лабораторией НИИ охраны материнства и детства ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН, тел.: 8-(4212) 98-05-91, e-mail: zdorovye@mail.redcom.ru; Гусева Ольга Евгеньевна — науч. сотр. НИИ охраны материнства и детства ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН, тел.: 8-(4212)-98-05-91, e-mail: zdorovye@mail.redcom.ru; Морозова Нина Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ДВГМУ, тел.: 8-(4212)-32-63-93



УДК 616 - 053.2(571.56)

В.Г. Часнык¹, Т.Е. Бурцева², С.Л. Аврусин², Г.Г. Дранаева¹, В.П. Шадрин¹, Е.В. Синельникова²

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

*Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН¹,
677019, Сергеляхское шоссе, 4, г. Якутск;*

*Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия²,
ул. Литовская, 2, г. Санкт-Петербург*

Известная полигенность народов, населяющих суровые в климатическом и геофизическом отношении регионы Крайнего Севера, позволяет предположить наличие своеобразия антропометрических и физиологических характеристик популяции. Результаты исследований динамики физического развития детей на территориях Европейского и Азиатского севера Российской Федерации [1-3, 6, 7, 9-11] свидетельствуют о наличии этнических и региональных особенностей. Исследования последних лет [4, 5, 8] подтвердили наличие и этнически обусловленных особенностей физического развития и артериального давления у детей некоторых коренных малочисленных

народностей Ямало-Ненецкого автономного округа. В изданных ранее стандартах физического развития детей Республики Саха (Якутия) детально описаны рост, вес, артериальное давление детей малочисленных народов Севера, саха и русских в малой выборке, без построения центильных шкал [2, 9]. Особенности роста, веса детей коренных малочисленных народов Севера Якутии ранее детально не описаны.

Необходимость разработки нормативов антропометрических характеристик детей коренных национальностей, проживающих в регионах Крайнего Севера, была выявлена в ходе 13-летней работы выездных врачебных бригад в