

## ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ВКЛАД АКТИВАЦИИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, ДИСБАЛАНСА АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ИХ РАЗВИТИЕ

А.П. Помогаева<sup>1</sup>, О.Л. Носарева<sup>1</sup>, Е.А. Степовая<sup>1</sup>, Т.В. Жаворонок<sup>1</sup>, Е.В. Шахристова<sup>1</sup>,  
Е.И. Краснова<sup>2</sup>, А.В. Васюнин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

### Forms of pseudotuberculosis progression in children and the impact of lipid peroxidation activation and antioxidant system imbalance on their development

A.P. Pomogaeva<sup>1</sup>, O.L. Nosareva<sup>1</sup>, E.A. Stepovaya<sup>1</sup>, T.V. Zhavoronok<sup>1</sup>, E.V. Shakhristova<sup>1</sup>, E.I. Krasnova<sup>2</sup>, A.V. Vasyunin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

#### Резюме

*Цель:* сопоставить клинические симптомы, показатели перекисного окисления липидов, состояния антиоксидантной системы и оценить их вклад в степень тяжести и вариант течения псевдотуберкулеза у детей.

*Материалы и методы.* Обследовано 125 детей, больных псевдотуберкулезом, разделенных на 4 группы по степени тяжести и характеру течения болезни, и 45 здоровых детей. Материалом для исследования служили эритроциты и плазма крови пациентов, полученные в динамике заболевания – острый период (при госпитализации); через 3–4 недели – фаза ранней реконвалесценции при негладком течении средней и тяжелой степени тяжести; период выздоровления при гладком течении легкой и средней степени тяжести; через 5–6 недель – период выздоровления при негладком течении средней и тяжелой степени тяжести. Спектрофотометрическим методом исследовали показатели перекисного окисления липидов (концентрацию диеновых конъюгатов, ТБК-реактивных продуктов) в плазме крови и компонентов системы антиоксидантной защиты (содержание восстановленного глутатиона; активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, каталазы) в эритроцитах.

*Результаты.* Установили преобладание средней и тяжелой степени псевдотуберкулеза у госпитализированных детей, негладкое течение у 35,2% из них; накопление продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и снижение концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитах в острый период псевдотуберкулеза у всех детей относительно показателей в группе контроля. В период ранней реконвалесценции у больных средней и тяжелой степени тяжести псевдотуберкулеза одновременно с накоплением ТБК-реактивных продуктов и снижением содержания восстановленного глутатиона наблюдался дисбаланс в работе ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов.

*Заключение.* Показан вклад дисбаланса про-/антиоксидантов в формирование преимущественно средней и тяжелой степеней псевдотуберкулеза у детей. Прог-

#### Abstract

*The objective is to compare clinical symptoms, lipid peroxidation indicators, the state of the antioxidant system and assess their impact on the severity and progression of pseudotuberculosis in children.*

*Materials and methods.* We examined 125 children with pseudotuberculosis divided into 4 groups according to the severity and nature of the disease progression and 45 healthy children. The material for the study was red blood cells and blood plasma of patients received in the dynamics – the acute period (during hospitalization); 3-4 weeks later – the phase of early convalescence with a non-smooth progression and moderate and heavy severity; the recovery period with a smooth progression and mild and moderate severity; 5-6 weeks later – the recovery period with a non-smooth progression and moderate and heavy severity. The spectrophotometric method was used to study lipid peroxidation (the concentration of diene conjugates, TBA-reactive substances) in the blood plasma and components of the antioxidant support system (the content of reduced glutathione; the activity of glutathione reductase, glutathione peroxidase, and catalase) in red blood cells.

*Results.* It was determined that moderate and heavy pseudotuberculosis forms prevail in hospitalized children, the disease progression in 35.2% of them was non-smooth; lipid peroxidation products accumulate in the blood plasma and the concentration of reduced glutathione decreases in red blood cells during the acute period of pseudotuberculosis in all children relative to the parameters in the control group. In the period of early convalescence an imbalance in the functioning of antioxidant enzymes of red blood cells, as well as the accumulation of TBA-reactive substances and a decrease in the content of reduced glutathione were observed in patients with moderate and heavy pseudotuberculosis.

*Conclusion.* The impact of the imbalance of pro-/antioxidants on the formation of predominantly moderate and heavy pseudotuberculosis in children is shown. Prognostic criteria for the development of a non-smooth progression of pseudotuberculosis are a high level of lipid peroxidation products in the blood plasma, no normalization in values of glutathione

ностическими критериями формирования негладкого течения псевдотуберкулеза являются высокий уровень продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови, отсутствие нормализации показателей компонентов системы глутатиона и активности каталазы эритроцитов в период ранней реконвалесценции болезни.

**Ключевые слова:** дети, псевдотуберкулез, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, система глутатиона, эритроциты.

## Введение

Среди бактериальных острых кишечных инфекций псевдотуберкулез (ПТ) занимает второе место по частоте встречаемости, уступая шигеллезам, и имеет высокую степень заболеваемости у детей. Псевдотуберкулез — инфекция с гематогенной и лимфогенной диссеминацией возбудителя и резко выраженным токсико-аллергическим синдромом [1–4]. В патогенезе ПТ важное место занимают свободно-радикальные процессы [5]. Исход острого воспаления напрямую зависит от способности организма адекватно удалять патоген и предупреждать чрезмерное развитие реакций воспаления. Накопление активных кислородных метаболитов происходит за счет активации системы фагоцитоза, элиминирующей инфекционного возбудителя, и действия на клетки макроорганизма эндо-, экзотоксинов, факторов адгезии и инвазии *Yersinia pseudotuberculosis* [4, 6]. Происходящая дестабилизация бислоя мембран под воздействием *Yersinia pseudotuberculosis*, ее токсинов способствует активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и накоплению токсических продуктов свободно-радикального окисления ( $GS^{\cdot}$ ,  $NO^{\cdot}$ ,  $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $HO_2^{\cdot}$ ,  $RO_2^{\cdot}$ ,  $RO^{\cdot}$ ,  $O_2^1$ ,  $ROOH$  и др.). Для их обезвреживания необходима достаточная емкость антиоксидантной системы организма. Нарушение микроциркуляции в органах и тканях способствует также активации свободно-радикальных механизмов [5, 7]. Негативное действие активных форм кислорода реализуется в окислительной модификации липидов и белков, что сопровождается повреждением мембранных структур, нарушением целостности клеток, активацией антиоксидантной защиты, нарушением активности ключевых ферментов метаболизма клетки [8–10]. Существенная роль в системе антирадикальной защиты организма принадлежит восстановленному глутатиону (ВГ) и функциональной активности ферментов: глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и каталазы [11–16].

При ПТ преобладают средняя и тяжелая степени тяжести болезни, негладкое течение [17, 18]. В связи с этим важно оценить влияние интенсификации свободно-радикальных процессов, состояния антиоксидантной системы организма

*system components and the activity of erythrocyte catalase during early convalescence.*

**Key words:** children, pseudotuberculosis, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system, glutathione system, erythrocytes.

в усугубление степени тяжести и возникновение негладкого течения при ПТ у детей.

**Цель исследования** — сопоставить клинические симптомы, показатели перекисного окисления липидов, состояния антиоксидантной системы и оценить их вклад в степень тяжести и вариант течения псевдотуберкулеза у детей.

## Материалы и методы

Обследовано 125 больных детей, преимущественно со sporadическим ПТ (77,4%). Группа сравнения — 45 детей с группой здоровья ПА. Возраст обследованных детей колебался от 9 до 13 лет. Средний возраст —  $9,98 \pm 0,44$  года. В период с февраля по июнь госпитализировано 78,0% детей. Бактериологическое подтверждение диагноза у 14 (11,2%) больных. Специфические антитела в динамике болезни в титрах от 1:100 до 1:3200 имели 112 (89,9%) детей. Согласно классификации, предложенной В.Ф. Учайкиным, у всех больных устанавливалась типичная форма болезни, легкая степень тяжести у 17 (13,6%), средняя — у 92 (73,6%), тяжелая — у 16 (12,8%). Гладкое течение ПТ регистрировалось у 64,8% больных, негладкое — у 35,2%; у 63,6% средней степени и у 100% тяжелой.

Исследования одобрены этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета, проводились в соответствии с положением «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека».

При поступлении в стационар всем больным проводили анамнестическое, физикальное обследование, общеклинические анализы, биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, АЛТ, АсАТ, тимоловая проба, по показаниям титр антистрептолизина-О). Диагноз ПТ подтверждали бактериологическим и/или серологическим методами в динамике заболевания. По показаниям включали кишечный иерсиниоз, скарлатину и другие инфекции.

Венозную кровь, взятую утром натощак из локтевой вены с добавлением гепарина натрия (25 Ед/мл), центрифугированием разделяли на плазму и эритроциты. Эритроциты трижды промывали 0,9% раствором NaCl и готовили лизаты с помощью холодной дистиллированной воды: 1:10 — для определе-

ния содержания ВГ и активности ГР и 1:200 — для определения активности каталазы и ГП.

Спектрофотометрическим методом в плазме крови определяли концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) по их способности поглощать ультрафиолетовый свет при 233 нм [19], ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) — по образованию окрашенного триметинового комплекса между основным продуктом перекисного окисления липидов — малонового диальдегида и тиобарбитуровой кислотой с максимумом поглощения при 532 нм [20]. Результаты содержания ДК выражали в ммоль/л, ТБК-РП — в мкмоль/л.

В эритроцитах спектрофотометрическим методом определяли содержание ВГ по реакции тиоловых групп соединения с 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойной кислотой) и образованию продукта с максимумом поглощения при 412 нм, после предварительного осаждения белков 5% раствором сульфосалициловой кислоты (результаты представляли в мкмоль/л); активность ГР (КФ 1.8.1.7) оценивали по НАДФН-зависимому преобразованию окисленной формы глутатиона в восстановленную (результаты выражали в мкмоль/мин\*г белка); ГП (КФ 1.11.1.9) — по способности фермента катализировать реакцию взаимодействия восстановленной формы глутатиона с гидроперекисью т-бутила (результаты представляли в моль/мин\*г белка); активность каталазы (КФ 1.11.1.6) — по скорости утилизации пероксида водорода в реакционной смеси (результаты выражали в ммоль/мин\*г белка) [21]. Концентрацию белка в пробах определяли биуретовым методом согласно протоколу производителя «Протеин-Ново» («Вектор-Бест», Новосибирск). Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica 6,0. Результаты представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей ( $Q_1 - Q_3$ ). Проверка полученных данных в группах на принадлежность к закону распределения Гаусса осуществлялась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни вследствие несоответствия выборок нормальному распределению. Степень зависимости между различными параметрами внутри исследуемых групп оценивалась с помощью критерия корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  [22].

### Результаты и обсуждение

Высокий инфекционный индекс был чаще в 2 раза у больных тяжелой степени, чем средне-тяжелой и легкой ( $46,2 \pm 14,4\%$  против  $26,5 \pm 7,6\%$  и  $25,8 \pm 4,5\%$ ).

Начальный период ПТ характеризовался синдромом интоксикации (лихорадка  $37,0^\circ - 39,6^\circ\text{C}$ ,

головная боль). Рвота, слабость, артралгия встречались лишь у каждого 5–6-го ребенка, дисфункция кишечника — у каждого 3-го больного. Другие симптомы встречались редко. Средняя продолжительность начального периода составила  $1,6 \pm 0,3$  дня.

Период разгара ПТ сопровождался ухудшением общего состояния, выраженной интоксикацией у 95,9% детей, поражением ротоглотки — у 81,9%, лимфоаденопатией шейной группы — у 36,6%, поражением глаз — у 25,1%, катаральным синдромом — у 18,2% детей. Точечная сыпь наблюдалась у 59,2% больных, пятнистая — у 15,1%, пятнисто-папулезная — у 26,7%, петехиальная — у 20,2%. Варианты сыпи встречались в различной комбинации. Она сохранялась  $4,9 \pm 2,3$  дня. Вокруг крупных суставов сливалась, образуя эритему. Гепатомегалия регистрировалась у 2/3 детей на протяжении 8–15 дней. Она сопровождалась желтушностью кожи у 13,2% детей в течение  $3,1 \pm 2,1$  дня. Продолжительность периода разгара составила  $4,9 \pm 2,6$  дня.

Установлено, что у больных средней степени тяжести определялась большая по сравнению с больными легкой степени продолжительность симптомов интоксикации, катарального синдрома, гепатомегалии, спленомегалии и артралгии только у отдельных больных.

Тяжелой степени ПТ, в отличие от среднетяжелой, присущи гипертермия, тахикардия (интоксикация/токсикоз), гепатоспленомегалия.

Негладкое течение болезни вследствие обострения или рецидива устанавливалось у 35,2% детей со средней и тяжелой степенью ПТ. Из них у 73,2% детей имело место обострение ПТ в сроки от 5-го до 30-го дня болезни, рецидивы — у 26,3% соответственно от 17-го до 35-го дня болезни. Симптоматика обострений и рецидивов была выражена слабее, чем в период разгара ( $p < 0,05$ ), реже ( $p < 0,05$ ) регистрировались катаральный синдром, сыпь, диарея, желтушность кожи и слизистых оболочек. Характерными были нодозная эритема (у  $12,2 \pm 5,1\%$  детей), мезаденит (у  $2,4 \pm 2,3\%$ ), терминальный илеит (у  $2,4 \pm 2,3\%$ ), кровоизлияния в склеру (у  $9,7 \pm 4,6\%$ ). Артралгии наблюдались достоверно чаще при рецидивах, чем при обострении ( $54,5 \pm 15,7\%$  против  $13,3 \pm 6,2\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Период реконвалесценции характеризовался медленной обратной динамикой клинических симптомов.

Общеклинические анализы соответствовали степени тяжести и периоду болезни.

Все больные получали лечебное питание, постельный режим, антибиотики (аминогликозиды, защищенные пенициллины, цефалоспорины III поколения, левомецетин (тяжелая степень — 10–14 дней, НПВС (индометацин) — 8–10 дней). По показаниям дезинтоксикационная, гипосенсибилизирующая терапия, пробиотики, ферменты.

Длительность терапии и сроки выписки детей из стационара зависели от степени тяжести, варианта течения ПТ и колебались от 14 до 25 дней.

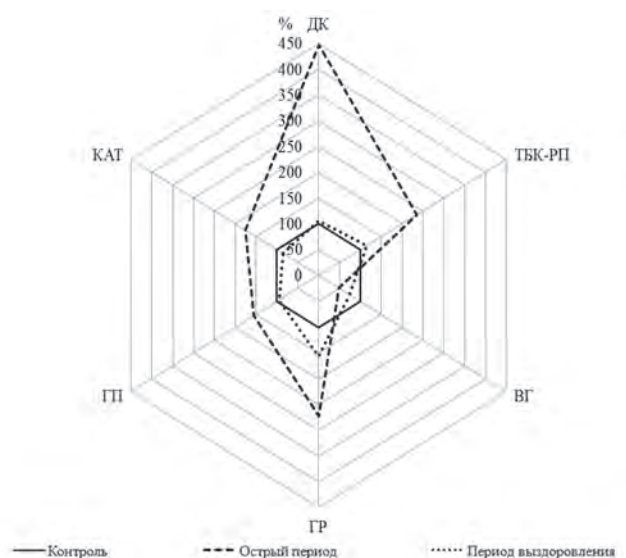
Липополисахарид и другие токсины *Yersinia pseudotuberculosis* способны вызывать активацию полиморфноядерных нейтрофилов, следствием которой является «дыхательный взрыв» с продукцией активных форм кислорода [23, 24]. Бактериальные агенты, обладая фосфолипазной активностью, способствуют деградации основных липидных компонентов мембран и запуску ПОЛ [25, 26].

У пациентов с легкой степенью тяжести, гладким течением ПТ была минимальная степень выраженности клинических симптомов заболевания и проявление окислительного стресса. В разгар ПТ активная наработка продуктов ПОЛ – возрастание концентрации ДК на 264% (1,20 (1,12 – 1,34) ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и ТБК-РП на 111% (5,45 (4,78 – 5,90) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) сопровождалась достоверно значимым снижением содержания ВГ на 28% (86,00 (78,12 – 88,09) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) при увеличении активности ГР на 142% (2,18 (2,12 – 2,33) мкмоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ), ГП – на 64% (6,89 (6,68 – 7,83) моль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) и каталазы – на 50% (2,34 (2,12 – 2,37) ммоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) относительно аналогичных величин в группе здоровых детей (ДК – 0,33 (0,30 – 0,40) ммоль/л, ТБК-РП – 2,58 (2,32 – 2,83) мкмоль/л, ВГ – 120,03 (115,02 – 146,00) мкмоль/л, ГР – 0,90 (0,42–1,23) мкмоль/мин\*г белка, ГП – 4,20 (3,32 – 4,94) моль/мин\*г белка, каталаза – 1,56 (1,35 – 1,82) ммоль/мин\*г белка). Период выздоровления при гладком течении легкой степени тяжести ПТ характеризовался нормализацией всех изучаемых параметров, кроме содержания ВГ, которое оставалось достоверно ниже на 21% (95,33 (93,01 – 99,20) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) относительно значения в контрольной группе (рис. 1).

При среднетяжелой степени, гладком течении ПТ у детей установлена бóльшая активация процессов ПОЛ, расход ВГ и увеличение активности антиоксидантных ферментов. Так, содержание ДК и ТБК-РП в острый период болезни было достоверно выше на 348% (1,48 (1,20 – 1,70) ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и на 135% (6,07 (5,30 – 7,05) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) соответственно, на фоне снижения содержания ВГ на 51% (58,50 (55,10 – 66,00) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) и увеличения активности ГР на 172% (2,45 (2,30 – 2,70) мкмоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ), ГП – на 55% (6,50 (6,01 – 8,11) моль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) и каталазы – на 75% (2,73 (2,48 – 3,03) ммоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. Период выздоровления у них характеризовался нормализацией всех изучаемых параметров, кроме содержания ВГ, которое оставалось достоверно ниже на 26% (89,00 (84,00 – 94,00) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе детей (рис. 2).



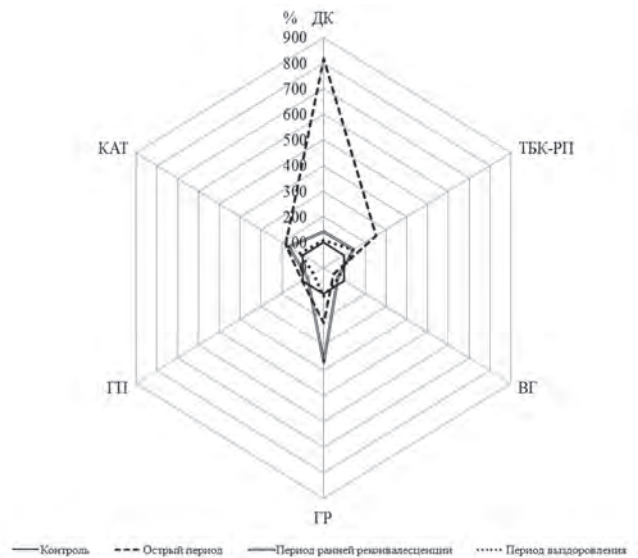
**Рис. 1.** Изменение показателей перекисного окисления в плазме крови и антиоксидантной защиты эритроцитов у детей, больных псевдотуберкулезом легкой степени тяжести с гладким течением, в острый период и период выздоровления (в %): ДК – диеновые конъюгаты, ТБК-РП – ТБК-реактивные продукты, ВГ – восстановленный глутатион, ГР – глутатионредуктаза, ГП – глутатионпероксидаза; контроль  $n = 45$ , больные с легкой степенью тяжести гладким течением  $n = 17$



**Рис. 2.** Изменение показателей перекисного окисления в плазме крови и антиоксидантной защиты эритроцитов у детей, больных псевдотуберкулезом средней степени тяжести с гладким течением, в острый период и период выздоровления (в %): ДК – диеновые конъюгаты, ТБК-РП – ТБК-реактивные продукты, ВГ – восстановленный глутатион, ГР – глутатионредуктаза, ГП – глутатионпероксидаза; контроль  $n = 45$ , больные со средней степенью тяжести с гладким течением  $n = 64$

У детей со средней степенью тяжести, негладким течением ПТ в острый период болезни увеличение концентрации ДК на 718% (2,70 (1,48 – 2,79) ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и ТБК-РП – на 152% (6,50 (6,12 – 6,90) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) сопровождалось снижением содержания ВГ на 51% (59,00 (55,00 – 61,01) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) и увеличением активности ГР на 114% (1,93 (1,67 – 2,16) мкмоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) и каталазы – на 83% (2,85 (2,70 – 3,57) ммоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) на фоне сопоставимого значения активности ГП относительно полученных результатов в контрольной группе детей. Больные со средней степенью ПТ составляли основную группу детей, поэтому важно выявить у них критерии прогнозирования негладкого течения болезни. Такими критериями в период ранней реконвалесценции служили достоверно высокий уровень ТБК-РП на 42% (3,68 (3,45 – 3,90) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ), активность каталазы на 67% (2,60 (2,47 – 2,73) ммоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) и ГР на 269% (3,32 (2,03 – 4,62) мкмоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ), а также низкое содержание ВГ на 32% (81,50 (74,00 – 89,00) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) относительно показателей, полученных у здоровых детей. Период выздоровления при негладком течении средней степени тяжести ПТ характеризовался нормализацией всех изучаемых параметров, кроме достоверно значимого повышенного содержания ТБК-РП на 41% (3,64 (2,96 – 3,90) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) и пониженной концентрации ВГ на 25% (90,50 (89,10 – 98,00) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе детей (рис. 3). Проведенный нами корреляционный анализ полученных результатов в группе больных с негладким течением средней степени ПТ позволил обнаружить тесную положительную взаимосвязь между уровнем ВГ и активностью ГП в разгар болезни –  $r_{\text{ВГ/ГП}} = +0,75$  ( $p < 0,05$ ), в период ранней реконвалесценции –  $r_{\text{ВГ/ГП}} = +0,76$  ( $p < 0,05$ ), усилившуюся в период выздоровления, –  $r_{\text{ВГ/ГП}} = +0,85$  ( $p < 0,05$ ). Возможно, это следствие однонаправленности процессов (снижение концентрации ВГ и активности ГП), способствовавших формированию негладкого течения заболевания.

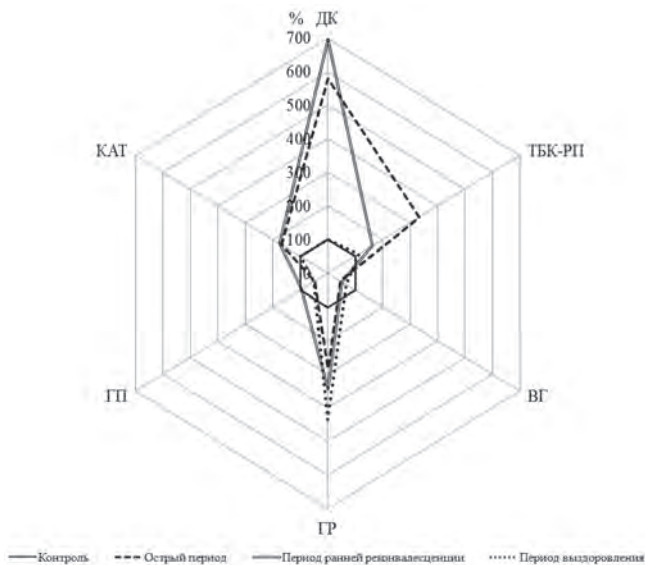
У больных с тяжелой степенью ПТ формирование негладкого течения болезни проявлялись наиболее ярко. В разгар болезни регистрировалось минимальное среди всех степеней тяжести ПТ содержание ВГ на 54% (55,00 (54,05 – 56,00) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) при максимальном увеличении концентрации ТБК-РП – на 233% (8,59 (7,05 – 8,97) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) и ДК – на 479% (1,91 (1,75 – 2,87) ммоль/л,  $p < 0,01$ ) по сравнению с соответствующими результатами в группе контроля. Аналогичная ситуация при изучении этих показателей была отмечена и в период ранней реконвалесценции. Обнаружено значимое снижение содержания ВГ на 48% (62,00 (60,00 – 65,00) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ), уве-



**Рис. 3.** Изменение показателей перекисного окисления в плазме крови и антиоксидантной защиты эритроцитов у детей, больных псевдотуберкулезом средней степени тяжести с негладким течением, в острый период, период ранней реконвалесценции и период выздоровления (в%): ДК – диеновые конъюгаты, ТБК-РП – ТБК-реактивные продукты, ВГ – восстановленный глутатион, ГР – глутатионредуктаза, ГП – глутатионпероксидаза; контроль  $n = 45$ , больные со средней степенью тяжести негладким течением  $n = 28$

личение концентрации ДК – на 597% (2,30 (1,70 – 2,31) ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и ТБК-РП – на 63% (4,20 (4,01 – 4,50) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе. Учитывая жизненно важное значение восстановленного глутатиона для нормального функционирования клеток, в них происходила перестройка метаболизма, направленная на поддержание его необходимого уровня. Самый низкий уровень тиола в острый период тяжелой степени ПТ способствовал наиболее активной работе ГР по восстановлению окисленной формы глутатиона. Активность фермента относительно контроля повышалась на 184% (2,56 (2,47 – 2,60) мкмоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) на пике болезни, продолжая нарастать к периоду ранней реконвалесценции до 244% (3,10 (3,09 – 3,12) мкмоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) при формировании второй волны болезни, становясь максимальной (на 334%; 3,91 (3,09 – 3,99) мкмоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) в период выздоровления относительно значений активности фермента у здоровых детей. Однако напряженное функционирование ГР не смогло осуществить полную регенерацию окисленного глутатиона и обеспечить достаточное поступление ВГ в глутатиопероксидазную реакцию. Активность ГП в разгар болезни и в период выздоровления была достоверно ниже – на 53% (1,98 (1,80 – 2,54) моль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) и на 50% (2,10 (1,46–2,13) моль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ )

соответственно контрольной величины. В период ранней реконвалесценции активность фермента не отличалась от значений, полученных у здоровых детей. На фоне глубокого дефицита ВГ при такой динамике функционирования ГП не могла обеспечить требуемой мощности антиоксидантной защиты эритроцитов. Следовательно, осуществление антиперекисной защиты клеток происходило за счет преимущественного функционирования каталазы, установленного нами. Так, у пациентов с тяжелой степенью и негладким течением ПТ в острый период регистрировалось увеличение активности каталазы на 69% (2,64 (2,60 – 2,73) ммоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ), а в период ранней реконвалесценции – на 75% (2,73 (2,70 – 2,77) ммоль/мин\*г белка,  $p < 0,01$ ) относительно значения, полученного в контрольной группе детей. В период выздоровления у данных пациентов содержание ВГ так и не достигло нормальных значений и оставалось значимо сниженным на 34% (79,00 (77,50 – 80,00) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) на фоне увеличенного содержания ТБК-РП на 12% (2,90 (2,80 – 3,02) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) и сопоставимой активности каталазы относительно значений контрольной группы детей (рис. 4).



**Рис. 4.** Изменение показателей перекисного окисления в плазме крови и антиоксидантной защиты эритроцитов у детей, больных псевдотуберкулезом тяжелой степени тяжести с негладким течением в острый период, период ранней реконвалесценции и период выздоровления (в %): ДК – диеновые конъюгаты, ТБК-РП – ТБК-реактивные продукты, ВГ – восстановленный глутатион, ГР – глутатионредуктаза, ГП – глутатионпероксидаза; контроль  $n = 45$ , больные с тяжелой степенью тяжести негладким течением  $n = 16$

Установленное нами снижение уровня эритроцитарной фракции ВГ в период разгара клинической симптоматики инфекционного процесса свидетельствует о его интенсивном расходе в антиоксидантных процессах, компенсирующих зарегистрированное нами значительное увеличение промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в плазме крови. Перекисному окислению липидов подвержены в основном полиненасыщенные жирные кислоты, причем окисление арахидоновой кислоты совершается преимущественно до малонового диальдегида, а линолевой и линоленовой кислот – большей частью с образованием гидроксикетоненалей и алкеналей [27]. Важно отметить, что окисление арахидоновой кислоты по циклооксигеназному механизму сопровождается синтезом простагландинов, являющихся медиаторами воспалительной реакции и усугубляющих течение инфекционного процесса. Отмеченный нами дисбаланс в работе ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах может приводить к дополнительной генерации активных форм кислорода и являться одним из факторов формирования негладкого течения заболевания.

Активация перекисного окисления липидов и нарушение антиоксидантной защиты организма являются следствием цитопатогенного действия токсических и ферментативных факторов *Yersinia pseudotuberculosis* при усилении клинических симптомов в организме ребенка.

### Заключение

В проведенном исследовании дана оценка клинических симптомов болезни и показана роль нарушения баланса в системе про-/антиоксиданты в формировании легкой, средней и тяжелой степени ПТ у детей. Прогностическими критериями утяжеления инфекционного процесса у детей с ПТ являются увеличение накопления продуктов ПОЛ (ДК и ТБК-РП) в плазме крови и углубление дисбаланса в работе системы антиоксидантной защиты эритроцитов (ВГ, ГР, ГП и каталазы) в период разгара болезни, а критериями формирования негладкого течения заболевания – отсутствие нормализации содержания компонентов системы глутатиона и активности каталазы эритроцитов в период ранней реконвалесценции при угасании клинической симптоматики. Наиболее информативными показателями утяжеления степени ПТ у детей являются, как в острый период, так и в период ранней реконвалесценции, изменения содержания ТБК-РП в плазме крови, концентрации ВГ и активности каталазы эритроцитов.

## Литература

1. Bruneteau M, Minka S. Lipopolysaccharides of bacterial pathogens from the genus *Yersinia*: a mini-review / M. Bruneteau, S. Minka // *Biochimie*. — 2003. — V. 85, № 1-2. — P. 145-152.
2. Учайкин, В.Ф. Иерсиниозы у детей / В.Ф. Учайкин, А.В. Гордеев, С.Н. Бениова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 141 с.
3. Шестакова, И.В. Иерсиниоз / И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук // *Инфекционные болезни*. — 2006. — Т. 4, № 3. — С. 78–86.
4. YopN Is Required for Efficient Effector Translocation and Virulence in *Yersinia pseudotuberculosis* / S. Bamyaci, S. Ekestubbe, R. Nordfelth et al. // *Infect Immun*. — 2018. — V. 86, № 8. — e957-e1017.
5. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова [и др.]. — Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2017. — 284 с.
6. *Yersinia Pseudotuberculosis* Modulates Regulatory T Cell Stability via Injection of *Yersinia* Outer Proteins in a Type III Secretion System-Dependent Manner / A. Elfiky, A. Bonifacius, J. Pezoldt et al. // *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*. — 2018. — V. 8, № 4. — P. 101-106.
7. Pathogenetic role of *Yersinia pseudotuberculosis* endotoxin in hemostasis and microcirculation disturbances / T.A. Kuznetsova, L.M. Somova, N.G. Plekhova, E.I. Drobot // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2011. — V. 150, № 5. — P. 619-623.
8. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. — СПб.: Медицинская пресса, 2006. — 400 с.
9. Höhn, A. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins // A. Höhn, T. Jung, T. Grune // *Free Radic. Biol. Med.* — 2014. — V. 71. — P. 70-89.
10. 4-Hydroxy-2-nonenal: a critical target in oxidative stress? / M. Breitzig, C. Bhimineni, R. Lockey, N. Kolliputi // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2016. — V. 311, № 4. — P. C537-C543.
11. Eaton, J.W. Catalases and peroxidase and glutathione and hydrogen peroxide: mysteries of the bestiary / J.W. Eaton // *J. Lab. and Clin. Med.* — 1991. — V. 118, № 1. — P. 3-4.
12. Носарева, О.Л. Роль редокс-статуса и окислительной модификации белков в реализации апоптоза лимфоцитов крови человека в норме и при экспериментальном окислительном стрессе / О.Л. Носарева [и др.] // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2019. — Т. 105, № 3. — С. 327–338.
13. Кулинский, В.И. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // *Биомедицинская химия*. — 2009. — Т. 55, № 3. — С. 255–277.
14. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Е.В. Калинина [и др.] // *Вестник РАМН*. — 2010. — № 3. — С. 46–54.
15. Couto, N. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network / N. Couto, J. Wood, J. Barber // *Free Radic. Biol. Med.* — 2016. — V. 95. — P. 27-42.
16. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species / L. He, T. He, S. Farrar et al. // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2017. — V. 44, № 2. — P. 532-553.
17. Ющук, Н.Д. Особенности течения и отдаленные исходы генерализованной и вторично-очаговой формы иерсиниозной инфекции / Н.Д. Ющук // *Лечащий врач*. — 2009. — № 11. — С. 82–86.
18. Шестакова, И.В. Иерсиниоз: расширяя традиционные представления о диагностике, лечении и диспансеризации больных / И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук // *Лечащий врач*. — 2010. — № 10. — С. 26–33.
19. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // *Лабораторное дело*. — 1983. — № 3. — С. 33-36.
20. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.К. Арчаков. — М.: Наука, 1972. — 226 с.
21. Медицинские лабораторные технологии: в 2 т. / под ред. А.И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 1998. — Т. 2. — 656 с.
22. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
23. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А.П. Шепелев [и др.] // *Вопросы медицинской химии*. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 110–116.
24. Сварваль, А.В. Липополисахарид иерсиний и его биологическая активность / А.В. Сварваль, Г.Я. Ценева, О.А. Шендерович // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2006. — № 3. — С. 100–104.
25. El-Benna, J. Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation / J. El-Benna, M. Hurtado-Nedelec, V. Marzaioli et al. // *Immunol Rev.* — 2016. — V. 273, № 1. — P. 180-193.
26. Кузнецов, В.Г. Определение липазной активности кишечных иерсиний / В.Г. Кузнецов, В.Н. Багрянцев // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 1992. — № 9–10. — С. 57–59.
27. Dubinina, E.E. Role of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in cell functions / E.E. Dubinina, V.A. Dadali // *Biochemistry (Mosc)*. — 2010. — V. 75, № 9. — P. 1069–1087.

## References

1. Bruneteau M, Minka S. Lipopolysaccharides of bacterial pathogens from the genus *Yersinia*: a mini-review. *Biochimie*. 2003; 85(1-2): 145-152.
2. Uchaykin VF, Gordeets AV, Beniova SN. *Yersiniosis in children. [Iersinioz u detey]*. Moscow: GEOTAR-Media, 2005. — 141 p. (in Russ.)
3. Shestakova IV, Yushchuk ND. *Yersiniosis. [Iersinioz]*. Infectious Diseases. 2006. 4(3): 78-86. (in Russ.)
4. Bamyaci S, Ekestubbe S, Nordfelth R et al. YopN Is Required for Efficient Effector Translocation and Virulence in *Yersinia pseudotuberculosis*. *Infect Immun*. 2018. 86(8): e957-e1017.
5. Men'shchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ et al. Oxidative stress: Pathological states and diseases. [Okislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya]. Novosibirsk. Sibirskoe Universitetskoe Izdatel'stvo. 2017. 284 p. (in Russ.)
6. Elfiky A, Bonifacius A, Pezoldt J et al. *Yersinia Pseudotuberculosis* Modulates Regulatory T Cell Stability via Injection of *Yersinia* Outer Proteins in a Type III Secretion System-Dependent Manner. *Eur. J. Microbiol Immunol. (Bp)*. 2018. 8(4): 101-106.
7. Kuznetsova TA, Somova LM, Plekhova NG, Drobot EI. Pathogenetic role of *Yersinia pseudotuberculosis* endotoxin in hemostasis and microcirculation disturbances. *Bull Exp Biol Med*. 2011. 150(5): 619-623.
8. Dubinina EE. Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). *Physiological, clinical and biochemical aspects. [Produkty me-*

tabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biohimicheskie aspekty]. St. Petersburg: Medical Press. 2006. 400 p. (in Russ.).

9. Höhn A, Jung T, Grune T. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins. *Free Radic Biol Med*. 2014. 71: 70-89.

10. Breitzig M, Bhimineni C, Lockey R, Kolliputi N. 4-Hydroxy-2-nonenal: a critical target in oxidative stress? *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016. 311(4): C537-C543.

11. Eaton JW. Catalases and peroxidase and glutathione and hydrogen peroxide: mysteries of the bestiary. *J Lab and Clin Med*. 1991. 118(1): 3-4.

12. Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Shakhristova E.V. et al. The Role of Redox Status and Oxidative Modification of Proteins in Implementing Apoptosis in Human Blood Lymphocytes in Norm and Under Experimental Oxidative Stress. *Russian Journal of Physiology*. 2019. 105(3): 327-338. (in Russ.)

13. Kulinskiĭ VI, Kolesnichenko LS. Glutathione system. I. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidases. [Sistema glutationa. I. Sintez, transport, glutation-transferazy, glutationperoksidazy]. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2009. 55(3): 255-277. (in Russ.)

14. Kalinina EV, Chernov NN, Aleud R et al. Current views on antioxidative activity of glutathione and glutathione-dependent enzymes. [Sovremennye predstavleniya ob antioksidantnoy roli glutationa i glutationzavisimyykh fermentov]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2010. (3):46-54. (in Russ.)

15. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016. 95:27-42.

16. He L, He T, Farrar S et al. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017. 44(2): 532-553.

17. Yushchuk ND. Progression specifics and long-term outcomes of a generalized and secondary focal form of yersiniosis. [Osobennosti techeniya i otdalennyye iskhody generalizovannoy i vtorichno-ochagovoy formy iersinioznoy infektsii]. *Attending doctor. [Lechashhij vrach]*. 2009. (11): 82-86. (in Russ.)

18. Shestakova IV, Yushhuk ND. Yersiniosis: expanding traditional assumptions about the diagnosis, treatment and clinical examination of patients. [Iersinioz: rasshiryaya traditsionnye predstavleniya o diagnostike, lechenii i dispanserizatsii bol'nykh]. *Attending doctor. [Lechashhij vrach]*. 2010. (10): 26-33. (in Russ.)

19. Gavrilov VB, Mishkorudnaya MI. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides. [Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisey lipidov]. *Laboratory science. [Laboratornoe delo]*. 1983. (3): 33-36. (in Russ.)

20. Vladimirov YuA, Archakov AK. Lipid peroxidation in biological membranes. [Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh]. Moscow: Science, 1972. 226 p. (in Russ.)

21. Medical laboratory techniques. [Meditsinskie laboratornye tekhnologii]: in 2 v. / by red. A.I. Karpishchenko. — St. Petersburg: Intermedika, 1998. 2: 656 p. (in Russ.)

22. Glants S. Medical and biological statistics. [Medikobioologicheskaya statistika]. Moscow: Praktika, 1999. 459 p. (in Russ.)

23. Shepelev AP, Kornienko IV, Shestopalov AV et al. The role of lipids peroxidation processes in the pathogenesis of infectious diseases. [Rol' protsessov svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze infektsionnykh bolezney]. *Voprosy meditsinskoĭ khimii*. 2000. 46(2): 110-116. (in Russ.)

24. Svarval' AV, Tseneva GIa, Shenderovich OA. Yersinia lipopolysaccharide and its biological activity. [Lipopolisakharid iersiniy i ego biologicheskaya aktivnost']. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2006. (3):100-104. (in Russ.)

25. El-Benna J, Hurtado-Nedelec M, Marzaoli V et al. Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation. *Immunol Rev*. 2016. 273(1):180-193.

26. Kuznetsov VG, Bagryantsev VN. Determination of the lipase activity of intestinal Yersinia. [Opredelenie lipaznoy aktivnosti kishechnyykh iersiniy]. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 1992. (9-10): 57-59. (in Russ.)

27. Dubinina EE, Dadali VA. Role of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in cell functions. *Biochemistry (Mosc)*. 2010. 75(9): 1069-1087.

#### Авторский коллектив:

*Помогаева Альбина Петровна* — профессор кафедры детских болезней Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-913-34-89; факс: 8(3822)533-309, e-mail: pomogaevaar@mail.ru

*Носарева Ольга Леонидовна* — профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-923-411-19-51; факс: 8(3822)533-309, e-mail: olnosareva@yandex.ru

*Степовая Елена Алексеевна* — профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-909-549-08-72; факс: 8(3822)533-309, e-mail: muir@mail.ru

*Жаворонок Татьяна Васильевна* — профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-913-806-57-31; факс: 8(3822)533-309, e-mail: tavaza@ngs.ru

*Шахристовая Евгения Викторовна* — доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-903-913-02-93; факс: 8(3822)533-309, e-mail: shaxristova@yandex.ru

*Краснова Елена Игоревна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-913-787-09-00; e-mail: krasnova-inf@list.ru

*Васюнин Александр Васильевич* — профессор кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-913-757-21-77, e-mail: aleksandr.vasyunin1949@mail.ru