

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ С ПНЕВМОНИЯМИ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

В.В. Иванова, Л.В. Говорова, А.В. Ербасская, Г.Ф. Железникова
 Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
 Санкт-Петербург

Role of genetic factors in the development of metabolic and immune response in the cases of acute respiratory infections complicated by pneumonia in the conditions of the far north in various ethnic groups

V.V. Ivanova, L.V. Govorova, A.V. Erbasskaya, G.F. Zheleznikova
 Scientific and Research Institute of Children's Infections FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. Впервые проведено сопоставление тяжести течения пневмоний у двух различных этнических групп детей в условиях Крайнего Севера с учетом ацетиляторного фенотипа и интенсивности свободно-радикального окисления (СРО). Генетический полиморфизм по активности фермента N-ацетилтрансферазы (N-АТ) распространен в большинстве популяций человека, так как одним свойственна быстрая, а другим медленная форма фермента. Соответственно, фенотипически различают лиц с медленным и быстрым ацетиляторным фенотипом, так называемых медленных и быстрых ацетиляторов (МА и БА). Дети-МА в большей степени подвержены самим инфекционным заболеваниям, осложнениям при инфекционных заболеваниях, труднее поддаются терапии.

Цель исследования – оценить значение ацетиляторного фенотипа ребенка при развитии ОРИ, осложненных пневмониями в обеих популяциях детей республики Саха (коренного населения – якуты и приезжего – русские).

Проведено обследование 112 детей, больных острыми респираторными инфекциями (ОРИ), осложненных пневмониями, и 49 практически здоровых в условиях Крайнего Севера (Саха).

Показано, что как якуты, так и русские вынуждены бороться с пневмониями активацией СРО (за счет реакций «дыхательного взрыва»). Выявлено, что в условиях Крайнего Севера активно работают оба гормона стресса: кортизол и соматотропный гормон (СТГ). Уровень СТГ даже у здоровых русских детей был в 2,0 раза выше, чем у якутов (у БА уровень СТГ был в 1,5 раза выше, чем у МА).

Субпопуляционный состав лимфоцитов крови у больных-МА в значительно меньшей степени зависит от интенсивности СРО, чем у больных-БА, особенно в популяции детей-якутов. Два независимых параметра – скорость ацетилирования и интенсивность СРО, регулирующие активацию клеток, синтез медиаторов защиты и уровень гормонов в крови, а также цитотоксические свойства лимфоцитов взаимодействуют между собой, влияя на регуляцию метаболизма и отдельные

Abstract. This is the first-time comparison of pneumonia course severity in two different ethnic groups of children in the conditions of the Far North with the account of acetylatory phenotype and intensity of free-radical oxidation. Genetic polymorphism on activity of N-acetyltransferase (N-AT) enzyme is present in the majority of human populations as some have fast and others slow form of enzyme. According to this there are phenotypically distinguished people with slow and fast acetylatory phenotype, so-called slow and fast acetylators (SA and FA). SA-children are to a greater degree the subject to complications in the cases of infectious diseases and do not easily response to therapies.

The purpose of our research was to estimate the value of acetylatory phenotype of a child during the development of an acute respiratory infection complicated by pneumonia in both populations of children of Sakha Republic (native population – Yakuts and arrived population – Russians).

There has been performed the examination of 112 children with acute respiratory infections complicated by pneumonia, and 49 practically healthy ones in the conditions of the Far North (Sakha).

It is demonstrated that both Yakuts and Russians have to fight with pneumonia by free-radical oxidation activation (at the expense of "respiratory burst" reactions). It has been revealed that in the conditions of the Far North both hormones of stress, cortisol and somatotrophic hormone work actively. The level of growth hormone was 2 times higher even in healthy Russian children to compare with Yakuts, (the level of growth hormone was 1,5 times higher among FA comparing with SA).

The subpopulation structure of blood lymphocytes in SA-patients to a less degree depends on the intensity of free-radical oxidation to compare with FA-patients, especially in Yakuts population. Two independent parameters – speed of acetylation and free-radical oxidation intensity, regulating cell activation, synthesis of protection mediators and the level of hormones in blood, as well as cytotoxic properties of lymphocytes interact with each other, influencing the regulation of metabolism and separate mechanisms of immune response. This type of influence is to a greater degree expressed in children of

механизмы иммунного ответа. Это влияние в большей степени выражено у детей-якутов, чем у русских. В зависимости от сочетаний типа ацетилирования (АЦ) и уровня СРО в острой фазе ОРИ происходит изменение профиля иммунной защиты вследствие активации клеточного Th1-ответа или продукции IgA в слизистых РТ. Показано, что для детей-якутов в большей степени характерна стимуляция клеточного ответа, а для детей-русских — гуморального.

Выявлены особенности течения пневмоний, метаболические закономерности развития ответной реакции адаптации на инфекционный стресс и поддержание иммунного гомеостаза с учетом гено-фенотипа при ОРИ, осложненных пневмониями, у детей Крайнего Севера. Показано значение исследования уровня активности N-АТ при ОРИ, осложненных пневмониями, у больных детей (якутов и русских) в условиях Крайнего Севера, для последующего использования в качестве маркера при оценке предрасположенности ребенка к осложненному течению ОРИ и других инфекций.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, пневмонии, якуты, русские, тип ацетилирования, свободно-радикальное окисление, гормон роста (СТГ), кортизол, CD+ (3, 4, 8, 16, 25, 95), иммуноглобулины (Ig A, Ig M, IgG).

Введение

Индивидуальная активность метаболических процессов имеет важное биологическое (патогенетическое) значение. Известны заболевания, характерные клинические особенности которых связаны с определенным фенотипом метаболических реакций, что, в первую очередь, относится к типу реакции N-ацетилирования [1, 2]. Системы ацетилирования и окисления, находящиеся под контролем ферментов N-ацетилтрансферазы (N-АТ) и микросомальных оксидаз (МО), осуществляют биотрансформацию большого количества лекарственных веществ. Активность этих генетически детерминированных систем является главным фактором, определяющим колебания концентрации лекарств в организме пациентов и, в конечном итоге, их ответ на лекарства, применяемые при наиболее частых и социально значимых заболеваниях (инфекционных, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени) [3, 4].

Конституциональные особенности метаболических реакций определяют различную восприимчивость органов-мишеней к химическим токсикантам и канцерогенам. Генетический полиморфизм по активности фермента N-ацетилтрансферазы (N-АТ) распространен в большинстве популяций человека, так как одним свойственна быстрая, а другим — медленная форма фермента. Соответственно, фенотипически различают лиц с медленным и быстрым ацетилаторным фенотипом, так называемых медленных и быстрых ацетилаторов [5, 6]. В среднеевропейских популяциях количе-

Yakuts to compare with Russians. Depending on the combination of acetylation type and free-radical oxidation level during an acute phase of acute respiratory infection there is a change of a profile of immune protection due to the activation of cellular Th1-response or IgA production in mucous membranes. It is demonstrated that the stimulation of cellular response is more characteristic for Yakut-children, and humoral one for Russian-children.

There have been revealed the features of pneumonia course, the metabolic laws of the development of adaptation response to infectious stress and the maintenance of immune homeostasis with taking into account a genophenotype of acute respiratory infection complicated by pneumonia in children of the Far North. The value of the research of N-AT activity level in cases of acute respiratory infection complicated by pneumonia in ill children (Yakuts and Russians) in the conditions of the Far North is underlined as the reason for its further use as a marker of the predisposing factor for complicated acute respiratory infection and other infections.

Key words: acute respiratory infections, pneumonia, Yakuts, Russians, acetylation type, free-radical oxidation, growth hormone, cortisol, CD+(3, 4, 8, 16, 25, 95), immunoglobulins (Ig A, Ig M, IgG).

ство медленных ацетилаторов (МА) колеблется около 60%, а быстрых ацетилаторов (БА) — около 40%. Строго бимодальное распределение людей по уровню N-ацетилтрансферазной активности позволяет легко установить ацетилаторный фенотип у обследуемого, а независимость данной характеристики от возраста и условий окружающей среды дает возможность использовать ее в качестве маркера при оценке предрасположенности человека к различным заболеваниям [1, 7–10].

Рядом исследований, проведенных в клинике Научно-исследовательского института детских инфекций (НИИДИ), установлена большая предрасположенность медленных ацетилаторов к инфекционным заболеваниям: ОРИ, вирусному гепатиту (ВГ), кишечным инфекциям [7–9]. Дети с медленным ацетилаторным фенотипом в большей степени подвержены осложнениям, особенно имеющие наиболее низкий уровень N-АТ-активности — менее 10% [6, 7]. Детей с уровнем ацетилирования (АЦ) менее 10% можно отнести к группе риска заболеваний инфекционной природы. Последнее наблюдение послужило основанием для углубленного изучения тяжелого и осложненного пневмонией течения гриппа и других респираторных инфекций у детей с различным уровнем N-АТ-активности и типом ацетилирования.

Не менее важную роль в развитии метаболического ответа на инфекционный процесс оказывает интенсивность свободно-радикального окисления (СРО) в крови больных детей [11]. Как было показано ранее в НИИДИ, именно активация процессов СРО в лимфоцитах и плазме крови в 2–2,5

раза обеспечивала быстрый выход из заболевания [7, 12 – 15]. В то же время у больных, у которых не было отмечено активации СРО в лимфоцитах, наблюдали затяжное течение ОРИ с наслоением вторичных пневмоний [7, 16].

Течение и исход инфекционного процесса во многом зависит от условий проживания и адаптивных возможностей макроорганизма, качественного состояния клеток крови, их функциональной активности, что, в свою очередь, обусловлено метаболическими сдвигами в них. Влияние этнических и этиологических факторов, взаимоотношения микро- и макроорганизма изучены недостаточно, в том числе и у больных пневмониями детей, проживающих в Якутии [17 – 19].

Цель исследования – оценить значение ацетиляторного фенотипа ребенка и интенсивности свободно-радикального окисления (СРО) при развитии ОРИ, осложненных пневмониями в обеих популяциях детей (коренного населения (якуты) и приезжего, проживающего более года (русские)).

Материалы и методы

Проведено исследование и обобщены результаты наблюдения за 112 детьми, больными ОРИ, осложненными пневмониями, и 49 практически здоровыми в условиях Крайнего Севера (Саха).

Исследование интенсивности ацетилирования в высушенных образцах цельной крови проводили по методу Л.Н. Буловской [20], на базе НИИ детских инфекций. Для определения типа ацетилирования осуществляли нагрузки сульфодиметоксина с учетом массы тела испытуемого и последующего взятия крови через 5 часов после нагрузки.

Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали: по уровню диеновых конъюгатов (ДК) в лимфоцитах крови [21] на спектрофотометре DU – 6 фирмы «Beckman Coulter». В качестве характеристики антиоксидантной защиты (АОЗ) исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД) в лимфоцитах и плазме крови [12]. Регуляторное влияние гормонов стресса (СТГ и кортизола) в крови детей исследовали иммуно-ферментным методом на аппарате UNIKAP-100, с использованием наборов фирмы «Beckman Coulter».

Исследование маркеров: CD+ (3, 4, 8, 16, 25, 95) в сыворотке крови детей больных ОРИ, осложненных пневмонией, осуществляли методом проточной цитометрии на аппарате Факсиллибур с помощью наборов «Бекман – Диккенсон». Изучение Jg классов M, A, G проводили иммуно-турбодиметрическим методом на аппарате VITALIT-1000, с использованием реактивов «HUMAN». Биохимические и иммунологические исследования проводили на базе лаборатории экологической и медицинской биохимии, биотехнологии и радиобиологии Инсти-

тута биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения РАН. Определение иммунологических показателей в лаборатории ГУ «Якутский Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД». Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Excel по критерию Стьюдента и непараметрическим критериям. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [23].

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ пневмоний у 112 детей показал большую роль в возникновении заболевания неблагоприятного преморбидного фона: 56% детей находились на искусственном вскармливании; с гипохромной анемией – 21%; 18% страдали эксудативным катаральным диатезом (ЭКД), у 5% – врожденный порок сердца (ВПС). Заболеваемость повышалась в осеннее-зимний период. Структура пневмоний представлена в таблице 1. Течение пневмонии у большинства детей было острым, однако в 11% случаев (у 9 человек, из них: 4 якута, 5 русских) был затяжной характер течения. Ведущим синдромом у больных детей был общетоксический и инфекционный (гипертермия, перкуторные, аускультативные изменения, дыхательная недостаточность).

Таблица 1

Структура пневмоний

Тип пневмонии	Этническая группа	
	Якуты (n = 55)	Русские (n = 57)
Очаговая пневмония	44 чел. (80 %)	47 чел. (82%)
Сегментарная	7 чел. (13%)	5 чел. (9 %)
Долевая	4 чел. (7 %)	5 чел. (9 %)

В период разгара болезни у якутов и русских было характерно острое начало, выраженность интоксикационного синдрома, влажный кашель. При сравнении клинических характеристик детей якутов и русских, больных ОРИ с пневмониями, выявлены: достоверно большая длительность интоксикации у коренного населения $5,7 \pm 0,2$ дней по сравнению с пришлым населением $4,7 \pm 0,2$ дней и большая длительность койко-дня ($13,8 \pm 0,2$ у якутов по сравнению с $11,5 \pm 0,6$ у русских). Возможно, наблюдавшиеся различия обусловлены особенностями обмена веществ и его интенсивности в этих этнических группах.

Клиника пневмонии была в обеих группах типичной, но в группе детей с медленным типом ацетилирования заболевание чаще принимало более тяжелое течение с более длительным выходом из болезни. По-видимому, это объясняет тот факт, что среди медленных ацетиляторов процент доле-

вых и сегментарных пневмоний несколько больше, чем среди быстрых, и связано, скорее всего, с агрессивностью возбудителя, недостаточной завершенностью и эффективностью фагоцитоза с более медленным включением адаптационных механизмов защиты и более быстрым развитием воспалительного инфильтрата, ранним вовлечением в процесс сердечно-сосудистой и нервной систем.

Кроме того, среди медленных ацетиляторов больше пневмоний, вызванных пневмококком в ассоциации с другими микроорганизмами (микоплазмами, хламидиями). Так, у медленных ацетиляторов этот показатель составил 34% (25), у быстрых – 20% (5).

Ранее было выявлено, что у детей с высоким уровнем ацетилирования выздоровление сопровождалось увеличением способности к индукции интерферона и максимальной его концентрации [7, 8]. По-видимому, это объясняет более быстрый запуск иммунных реакций и завершенности фагоцитоза, что отражается в динамике клинического течения заболевания и обуславливает более быстрый выход из болезни [20].

Сравнивая детей коренного населения (якутов) и пришлого (русских) внутри группы медленных ацетиляторов нами установлено, что русские

медленные ацетиляторы болеют тяжелее, чем дети якутов, и несколько легче болеют русские быстрые ацетиляторы, чем дети якутов. У детей пришлого населения с медленным типом ацетилирования длительности кашля и хрипов больше. Представленные группы детей достаточно близки по количеству и вполне могут быть сравнимы как в возрастном, так и в этиологическом аспектах.

Интенсивность процессов ацетилирования, как известно, является одной из причин, обуславливающих скорость метаболических процессов и влияющих на скорость выведения токсинов из организма [5, 9]. В прежних исследованиях нами установлено, что в условиях Северо-Запада среди госпитализированных больных ОРИ (СПб, НИИДИ) преобладали медленные ацетиляторы (96,3%). В условиях Крайнего Севера (Саха) выявлено 76% медленных и 24% быстрых ацетиляторов среди детей русских, госпитализированных с пневмониями, и 78% МА и 22% БА среди госпитализированных детей якутов. То есть в условиях Якутии даже быстрым ацетиляторам для выздоровления необходима госпитализация. В то же время значительных различий клинических характеристик медленных и быстрых ацетиляторов в обеих этнических группах не было выявлено (табл. 2). Только при сравнении медлен-

Таблица 2

Клиническая характеристика детей, больных ОРИ, осложненных пневмониями, в условиях Крайнего Севера (коренного и пришлого населения), с различным уровнем СРО и типами ацетилирования

Клинические характеристики	Дети, больные ОРИ, осложненными пневмониями			
	Коренное население		Пришлого население	
	Медленные АЦ	Быстрые АЦ	Медленные АЦ	Быстрые АЦ
Высокие ДК	(24)	(10)	(11)	(5)
Длительность температуры	6,1±0,3	6,2±0,6	6,1±0,3	6,0±0,7
Температура максимальная	39,1±0,1	39,3±0,2	39,3±0,2	39,4±0,3
Длительность кашля	9,8±0,3	9,6±0,5	9,2±0,4	10,0±0,4
Длительность хрипов	4,4±0,2	5,0±0,3	3,9±0,2	4,0±0,1*
Длительность интоксикации	5,4±0,3	5,6±0,4	5,2±0,4	5,5±0,6
Длительность койко-дня	13,6±0,3	13,9±0,5	13,9±0,3	14,0±0,7
Активность АТ	34,0±2,0 ¹	61,5±3,4	34,0±2,0 ¹	62,6±3,9
Низкие ДК	(18)	(5)	(5)	(5)
Длительность температуры	6,0±0,25	5,5±0,5	6,2±0,21	4,5±0,5
Температура максимальная	38,8±0,1	38,7±0,2	38,8±0,1	38,6±0,3
Длительность кашля	9,4±0,3	9,5±0,5	10,4±0,3*	9,5±0,5
Длительность хрипов	4,6±0,2	4,5±0,5	4,2±0,2*	4,0±0,5
Длительность интоксикации	5,0±0,2	5,0±0,1	5,8±0,2*	5,0±0,1
Длительность койко-дня	12,8±0,2	13,5±0,5	13,8±0,6	14,0±1,0
Активность АТ	32,6±2,3 ¹	69±0,8	29,3±2,3 ¹	64,6±2,4

* – $p < 0,05$ при сравнении с детьми коренного населения (якуты); ¹ – $p < 0,05$ при сравнении с детьми с быстрым типом АЦ

ных ацетиляторов якутов и русских отмечено достоверно большая длительность проявления признаков бронхиального синдрома (длительность кашля и хрипов) и длительность интоксикации у больных детей русских.

Одной из характеристик адаптационных механизмов защиты, как известно, является свободно-радикальное окисление (СРО), активно участвующее в процессах «дыхательного взрыва» при инфекционных заболеваниях, что ранее было показано сотрудниками НИИДИ (Говорова Л.В, Иванова В.В, Тихомирова О.В, Вершинина Е.Н, 2002 – 2008). Так же, как и в прежних исследованиях НИИДИ, у детей, больных ОРИ с пневмониями, выявлено изменение интенсивности СРО как в сторону снижения (40% якутов и 38% русских), так и в сторону повышения (60% якутов и 62% русских). То есть и коренное (якуты), и пришлое (русские) население Севера вынуждено бороться с пневмониями активацией СРО (за счет реакций «дыхательного взрыва»). Причем среди МА-якутов повышение уровня СРО отмечено у 55% больных, а среди БА – у 67%. В группе обследованных русских обнаружено 69% больных МА с высоким уровнем СРО в лимфоцитах и 50% больных с высоким уровнем СРО среди БА. В периоде ранней реконвалесценции отмечена тенденция к нормализации концентрации ДК лимфоцитов в группах как с высокой, так и с низкой интенсивностью СРО (табл. 3).

Выявлено снижение активности СОД в остром периоде в группе детей-русских с низкой интенсивностью СРО как среди МА, так и среди БА, но достоверное повышение в периоде реконвалесценции в группах с низким уровнем СРО, особенно у якутов-БА. Можно предполагать, что нормализация уровня ДК лимфоцитов у детей-якутов-БА (с высоким уровнем ДКлф) во многом обусловлена ростом антиоксидантной защиты (активность СОД лимфоцитов и плазмы).

Как было показано ранее [12], пути защиты от инфекции и особенности выхода из болезни во многом определялись соотношениями уровней кортизола и СТГ, контролирующих процессы адаптации к инфекционному процессу.

Сравнение уровней СТГ и кортизола у детей в настоящей работе (табл. 3, 4) показало, что в условиях Крайнего Севера активно работают оба гормона стресса. Уже у здоровых детей с разными типами АЦ концентрация СТГ в плазме крови была выше у БА, а уровень кортизола у русских-БА был достоверно ниже, чем у якутов.

В остром периоде заболевания у всех обследованных детей достоверно повышались уровни СТГ и кортизола (в 10–20 раз СТГ и в 2–3 раза кортизол), наиболее выражено в группе русских детей с низким уровнем СРО. В периоде ранней

реконвалесценции отмечена нормализация уровня кортизола у детей всех обследованных групп, тогда как уровень СТГ, несмотря на значительное снижение, все еще оставался повышенным (в 3–4 раза). У здоровых детей с быстрым типом АЦ в 2 раза выше уровень СТГ в плазме у якутов и в 1,5 раза выше у русских, по сравнению с детьми с медленным типом АЦ. Кроме того, у русских детей с быстрым типом АЦ в 1,5 раза ниже уровень кортизола, чем у русских-МА.

Соотношение уровней кортизола и СТГ отличалось даже у здоровых детей коренного и пришлого населения с различными типами АЦ (см. табл. 4). У больных ОРИ с пневмониями соотношение концентраций кортизол / СТГ снижалось в 8 раз у якутов-МА и в 2,5 раза у БА; тогда как у русских МА в 3,5 раза, а у БА в 1,5 раза. То есть можно предположить, что при ОРИ с пневмониями регулирующее влияние СТГ было более выражено у больных детей-якутов в группах с низким уровнем СРО, тогда как в группах детей пришлого населения (русских) значительную роль играл также кортизол. Поскольку известно, что СТГ обладает выраженными иммуноактивирующими свойствами и способен предохранять иммунокомпетентные клетки от супрессирующего действия кортизола; а также стимулирует иммунную систему, активируя пролиферацию плазматических клеток, синтез гамма-интерферона и активность макрофагов. Можно предположить, что выявленный нами рост уровня СТГ как раз и обеспечивает стимуляцию иммунной системы. В то же время экзогенные глюкокортикоиды оказывают тормозящее действие как на продукцию СТГ, так и на активность лимфоидной системы [24–26].

Из представленных в таблице 5 данных видно, что в остром периоде ОРИ фенотипический состав пула лимфоцитов крови варьирует в зависимости от типа ацетилирования (АЦ) и интенсивности СРО у детей как коренного, так и пришлого населения, с некоторыми отличиями между этими этническими группами.

У детей-якутов БА относительное содержание CD3+ Т-лимфоцитов, CD8+ ЦТЛ, естественных киллеров (ЕК) CD16+, а также активированных клеток с рецептором апоптоза CD95 значительно больше при высоком уровне ДК, чем при низком. Дополнительная мобилизация в кровь клеток-эффекторов иммунного ответа Th1-типа (CD8+ ЦТЛ и CD16+ЕК), очевидно, предшествует их миграции в очаги воспаления, где они и осуществляют элиминацию зараженных клеток. Этот защитный механизм в меньшей степени выражен у детей-якутов БА с низким уровнем ПОЛ.

У детей-русских БА другая субпопуляция Т-клеток – CD4+ варьирует в зависимости от уровня ДК. У больных с высоким уровнем ДК в остром

Биохимические показатели в крови детей, больных ОРИ с пневмониями, в условиях Крайнего Севера (якутов и русских с различными типами ацетилирования (АТ) и высоким или низким уровнями СРО)

Показатели	Больные с ОРИ, осложненными пневмониями			
	Коренное население (якуты)		Пришлое население (русские)	
	1 исследование	2 исследование	1 исследование	2 исследование
Медленный тип ацетилирования от 0 до 50%				
Низкий уровень СРО				
Интенсивн. АТ%	32,6±2,3	(18)	31,0±4,1	(5)
ДК лф мкмоль/мл	0,49±0,02*	0,77±0,05 ¹	0,50±0,01*	0,85±0,09 ^{1,*}
СОДлф УЕ/мл	2,03±0,41	1,52±0,21	1,0±0,3*	1,7±0,091
СОД пл УЕ/мл	9,8±0,9	12,01±1,65	9,9±1,9	11,78±0,9
СТГ мг/мл	41,8±3,9*	17,7±2,1 ^{1,*}	36,0±3,4*	12,8±1,2 ^{1,*}
Кортизол мг/мл	40,4±3,0*	13,9±0,8 ^{1,*}	50,9±0,2*	17,8±1,5 ¹
Кортизол/СТГ	1,0*	0,7*	1,4*	1,3*
Высокий уровень СРО				
Интенсивн. АТ%	34,0±2,0	(19)	34,0±2,0	(11)
ДК лф мкмоль/мл	1,12±0,10*	0,78±0,05 ¹	1,37±0,33*	0,81±0,07 ¹
СОДлф УЕ/мл	1,40±0,20	1,55±0,16	1,56±0,26	1,7±0,2
СОД пл УЕ/мл	12,1±1,6	12,1±1,7	9,9±1,7	9,9±1,3
СТГ мг/мл	38,7±2,3*	16,0±0,7 ^{1,*}	43,2±4,4*	24,0±4,2 ^{1,*}
Кортизол мг/мл	44,3±3,0*	18,3±1,01	49,4±3,1*	18,1±1,5 ¹
Кортизол/СТГ	1,1*	1,1*	1,1*	0,7*
Быстрый тип ацетилирования от 55 до 80%				
Низкий уровень СРО				
Интенсивн. АТ%	61,5±3,4	(5)	64,6±2,4	(5)
ДК лф мкмоль/мл	0,46±0,02	0,75±0,13 ¹	0,44±0,05 ^{3,*}	0,97±0,24 ^{1,*}
СОДлф УЕ/мл	0,89±0,32	2,60±0,82 ¹	0,77±0,02 ^{3,*}	1,65±0,231
СОД пл УЕ/мл	11,8±3,7	19,9±2,7 ¹	10,3±1,2 ³	13,7±0,3*
СТГ мг/мл	43,0±3,8*	17,3±2,0 ^{1,*}	40,6±3,9*	17,0±2,4 ^{1,*}
кортизол мг/мл	38,2±4,5*	14,9±2,51	54,0±7,1*	16,6±0,25 ¹
Кортизол/СТГ	0,9*	0,9*	1,4*	1,0*
Высокий уровень СРО				
Интенсивн. АТ%	69,0±8,0	(11)	59,9±2,4	(11)
ДК лф мкмоль/мл	1,59±0,29 ^{4,*}	0,92±0,15 ^{1,*}	1,39±0,153	0,71±0,03 ¹
СОДлф УЕ/мл	1,7±1,4	1,5±0,2	1,15±0,19	1,80±0,41
СОД пл УЕ/мл	11,6±1,7	10,7±1,6 ⁴	6,16±0,94 ^{3,*}	11,1±2,1 ^{2,3}
СТГ мг/мл	44,1±4,4*	18,3±2,5 ^{1,*}	43,8±3,8*	14,3±1,13 ^{1,3,*}
кортизол мг/мл	56,9±5,1*	22,8±1,8 ^{1,*}	58,2±4,2*	20,6±2,1 ^{1,3,*}
Кортизол/СТГ	1,3*	1,2*	1,3*	1,5*

* – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями здоровых (табл. 4); ¹ – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями острого периода; ² – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с быстрым типом АТ; ³ – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями коренного населения (якуты); ⁴ – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с высоким уровнем ДК

Таблица 4

**Иммунологические и биохимические показатели крови здоровых детей в условиях
Крайнего Севера (коренное и пришлое население) с разным типом АТ**

Показатели (ед.)	Медленные АТ		Показатели (ед.)	Быстрые АТ	
	Якуты	Русские		Якуты	Русские
Акт.АЦ (%)	33,3±5,8 ¹	39,7±4,7 ¹	Акт.АЦ (%)	63±3	58,0±2,4
Ig M г/л	1,65±0,48	1,27±0,24	Ig M г/л	1,9±0,8	1,37±0,35
Ig A г/л	1,9±0,3	2,8±0,5	Ig A г/л	1,42±0,29	2,9±0,62
Ig G г/л	14,7±1,9	13,4±0,3 ¹	Ig G г/л	11,95±0,35	10,6±0,80
CD3 % кл	54,9±4,34	54,0±2,7	CD3 % кл	53,7±2,4	57,8±0,16
CD4 % кл	46,0±1,2 ¹	40,5±2,4*	CD4 % кл	40,35±1,65	40,5±0,54
CD8 % кл	23,5±2,5	19,5±1,4	CD8 % кл	20,0±3,8	18,4±1,7
CD4/CD8	2,0	2,1	CD4/CD8	2,0	1,9
CD16 % кл	13,6±0,6	12,3±1,5	CD16 % кл	13,5±2,3	11,9±0,4
CD25 % кл	9,0±1,2	11,0±0,5	CD25 % кл	9,2±0,2	10,8±0,6
CD95 % кл	17,5±0,3	16,5±0,4	CD95 % кл	17,1±0,2	16,2±0,6
ДКлфмкмоль/мл	0,68±0,03	0,65±0,02	ДКлфмкмоль/мл	0,63±0,08	0,64±0,01
СОДлф УЕ/мл	1,66±0,03	1,80±0,10 ¹	СОДлф УЕ/мл	1,69±0,020	1,45±0,05
СОД пл УЕ/мл	10,9±0,9	11,06±0,7	СОД пл УЕ/мл	10,15±0,03	10,5±0,3
СТГ мг/мл	2,2±0,6 ¹	4,85±1,00* ¹	СТГ мг/мл	4,18±0,40	6,3±0,8
Кортизол мг/мл	17,9±1,5	19,7±1,5 ¹	кортизол мг/мл	18,1±1,9	13,3±1,1*
Кортизол/СТГ	8,7	4,7	Кортизол/СТГ	4,3	2,1
n	3	5	n	5	5

* – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями детей коренного населения; ¹ – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями детей с быстрым типом АТ

периоде болезни их значительно меньше, чем у больных с низким уровнем ДК. В последнем случае, очевидно, замедлена их миграция в очаги воспаления. При этом соотношения CD4/CD8 остаются такими же, как и у детей-якутов. Обращают на себя внимание обратные соотношения числа активированных CD95+ клеток в зависимости от уровня ДК у детей-якутов с разными типами АЦ. Если у больных-БА повышенное содержание CD95+ клеток ассоциировано с высоким уровнем ДК, то у МА – наоборот, с низким уровнем ДК. Число (%) CD95+ клеток среди лимфоцитов крови зависит от интенсивности двух одновременно идущих процессов – активации клеток и их миграции в очаги воспаления. Можно предположить, что у якутов-БА процесс активации лимфоцитов с выходом CD95+ клеток в циркуляцию более выражен при высоком, чем низком уровне ДК. В то же время у МА с низкой интенсивностью ПОЛ может быть связана задержка миграции этих клеток в очаги воспаления. Аналогичное соотношение числа CD95+ клеток в зависимости от уровня ДК у детей-русских отмечено только в ассоциации с медленным ТА.

Было установлено, что субпопуляционный состав лимфоцитов крови у больных с медленным

типом АЦ в значительно меньшей степени зависит от интенсивности СРО, чем у больных с быстрым типом АЦ, особенно в популяции детей коренного населения. Наибольшие различия показателей фенотипирования лимфоцитов в остром периоде ОРИ между якутами и русскими имеют место у больных-БА с высоким уровнем ДК.

В таблице 6 представлены модуляции пула Ig трех основных классов в динамике болезни у детей якутов и русских с разными типами АЦ и уровнем ДК. В острую фазу болезни у пациентов всех групп происходило значительное усиление продукции IgM, раннего класса Ig, менее всего зависящего от помощи активированных Т-клеток. Наименьший прирост показателя наблюдали у детей русских-МА с высоким уровнем ДК. Синтез IgG, основного класса Ig приобретенного иммунитета, также значительно возрастал у детей всех групп, но лишь к периоду выздоровления. Существенные различия между группами больных по изучаемым параметрам проявились только в уровне продукции IgA – важного фактора защиты слизистых оболочек в остром периоде ОРИ.

У детей коренного населения – МА в острой фазе болезни имел место существенный прирост IgA в циркуляции, особенно выраженный при

Таблица 5

Иммунологические показатели в крови детей, больных ОРИ с пневмониями (коренное и пришлое население), в условиях Крайнего Севера с различными типами ацетилирования и уровнем СРО

Показатели (ед.)	Дети, больные ОРИ с пневмониями			
	Коренное население		Пришлое население	
	Острый период	Период реконвалесценции	Острый период	Период реконвалесценции
Медленные ацетиляторы от 0 до 50%				
Низкие ДКлф	n= 21		n= 5	
CD3 % кл	69,3±5,3 ^{*4}	64,9±2,9 [*]	65,0±7,1 [*]	64,5±4,1 [*]
CD 4 % кл	48,5±3,9 ²	45,0±1,9	49,2±5,4 ²	45,5±2,3 [*]
CD8 % кл	45,0±3,3 [*]	36,6±4,4 ^{*1}	37,9±2,5 ^{*2}	31,5±2,2 ^{*1}
CD 4 / CD8	1,1 [*]	1,2 [*]	1,2 [*]	1,3 [*]
CD 16 % кл	15,6±1,9	15,5±1,7	10,4±0,8 ^{3,2}	15,7±0,8 ^{1,*2}
CD 25 % кл	10,3±1,6 ²	14,6±1,7 [*]	12,6±2,4 [*]	14,1±1,3 [*]
CD95 % кл	16,3±2,0	28,1±2,3 ^{*4}	18,4±2,5 ^{3,4}	24,2±2,5 ^{*1,2}
Высокие ДК лф	n= 21		n= 11	
CD3 % кл	57,3±3,7 ²	63,7±1,6 ^{*2}	64,9±5,9 [*]	65,2±2,6 [*]
CD 4 % кл	47,8±2,7 ²	41,5±1,9 ^{*1}	55,7±4,2 ^{*2}	45,5±2,5 [*]
CD8 % кл	42,9±2,1 ^{*2}	34,2±2,8 ^{*1,2}	38,3±2,7 [*]	30,0±3,7 [*]
CD 4 / CD8	1,1 [*]	1,2 [*]	1,5 [*]	1,5 [*]
CD 16 % кл	15,6±1,3	13,5±0,8 ²	13,3±1,7	15,3±1,8 [*]
CD 25 % кл	12,9±1,7	16,1±0,8 ^{*2}	12,3±2,3	14,9±0,5 [*]
CD95 % кл	16,2±1,4 ^{*2}	24,0±1,3 ¹	12,7±1,0 ^{3,*}	20,3±2,2 ^{1,*}
Быстрые ацетиляторы от 55 до 80%				
Низкие ДКлф	n= 10		n= 11	
CD3 % кл	65,0±3,5 ^{*4}	67,1±5,0 [*]	57,3±3,0 ^{1,*}	58,9±3,8 ¹
CD 4 % кл	57,0±4,0 [*]	45,7±2,8 [*]	58,6±3,4 ^{*4}	43,1±4,2 ¹
CD8 % кл	37,5±3,7 ^{*4}	32,8±3,6 ^{*4}	33,5±0,8 [*]	25,9±4,9 ^{*2}
CD 4 / CD8	1,5 [*]	1,4 [*]	1,6 [*]	1,6 [*]
CD 16 % кл	12,3±1,6	16,7±1,0 ^{*1,4}	15,4±1,9	10,4±1,2 ^{1,2}
CD 25 % кл	18,7±2,8	16,4±1,7	9,7±2,6 ^{*3}	16,0±2,9
CD95 % кл	16,1±1,5 ³	25,8±1,3 ¹	17,8±8,6	15,5±0,1 ^{1,2,3}
Высокие ДК лф	n= 5		n= 7	
CD3 % кл	79,8±2,6 [*]	54,9±3,3 ¹	55,6±4,3 ^{2,3}	65,0±4,3 ^{1,2,*}
CD 4 % кл	59,5±6,0 [*]	42,0±4,3	38,9±4,5 ^{2,3}	38,3±2,1
CD8 % кл	60,0±7,4 [*]	46,5±8,9 ^{1,*}	32,0±5,3 ^{2,*}	25,7±3,8 ^{2,*}
CD 4 / CD8	1,0 [*]	0,9 [*]	1,1 [*]	1,5 [*]
CD 16 % кл	12,3±1,6	20,5±5,3 ^{1,*}	11,2±1,6	15,2±1,6 ^{2,3,*}
CD 25 % кл	13,3±4,0 [*]	12,5±2,9	15,6±3,6 [*]	14,2±1,4
CD95 % кл	24,4±2,8 [*]	19,4±5,0	14,0±1,2 ²	20,7±1,9 ^{1,*}

* — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями здоровых (из табл. 4); ¹ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями острого периода; ² — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с быстрым типом АТ; ³ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями коренного населения (якуты); ⁴ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с высоким уровнем ДК

низком уровне ДК (7,12±1,30 против 4,9±1,2). В меньшей степени эта защитная реакция была выражена у якутов-БА, с той же тенденцией к ослаблению при высоком уровне ДК. Очевидно, эта закономерность является обратной стороной усиления клеточного иммунного ответа Th1-типа,

о чем свидетельствует дополнительная мобилизация CD8 + Т-клеток и CD16 + ЕК у БА с высоким уровнем ДК (см. табл. 5). У детей-якутов — БА с высоким уровнем ДК активация синтеза IgA замедленна, проявляясь лишь в периоде реконвалесценции.

Таблица 6

Иммуноглобулины в крови детей, больных ОРВИ с пневмониями, в условиях Крайнего Севера (коренное и пришлое население), с различными типами ацетилирования и уровнем СРО

Показатели (ед.)	Дети, больные ОРВИ с пневмониями			
	Коренное население		Пришлое население	
	Острый период	Период реконвалесц.	Острый период	Период реконвалесц.
Медленные ацетиляторы от 0 до 50%				
Низкие ДКлф	n= 10		n= 8	
Ig M г/л	6,73±0,49*	2,84±0,14 ¹	5,8±0,8*	3,0±0,4 ^{1,*}
Ig A г/л	7,12±1,30 ^{2,4*}	5,47±0,91*	1,4±0,4 ^{4,2,3,*}	5,1±0,8 ^{1,4,*}
Ig G г/л	15,3±0,9	21,5±1,4 ^{1,*}	16,8±1,4	21,2±2,5 ^{1,*}
Высокие ДК лф	n= 20		n= 11	
Ig M г/л	6,4±0,4*	2,9±0,2 ¹	3,69±0,87 ^{2,*}	3,93±0,69,*
Ig A г/л	4,9±1,2*	4,9±0,6*	6,09±0,73 ^{3,*}	2,92±0,33 ^{1,3}
Ig G г/л	16,5±0,9	24,0±1,4 ^{1,*}	16,3±2,0	21,7±1,8 ^{1,*}
Быстрые ацетиляторы От 55 до 80%				
Низкие ДКлф	n= 11		n= 5	
Ig M г/л	6,09±0,73*	2,92±0,33 ¹	8,65±2,75*	3,65±0,45 ^{1,*}
Ig A г/л	3,69±0,87*	3,93±0,67*	9,15±2,95 ^{4,3,*}	4,0±0,1 ¹
Ig G г/л	16,3±1,57	21,7±1,84 ^{1,*}	18,5±1,45 ⁴	25,5±1,7 ¹
Высокие ДК лф	n= 10		n= 7	
Ig M г/л	6,46±0,78*	2,97±0,38 ¹	6,36±1,03	3,69±0,65 ¹
Ig A г/л	2,45±0,95	5,13±0,69 ^{1,*}	4,96±1,68	3,40±0,87 ³
Ig G г/л	16,4±1,5	24,4±1,3 ^{1,*}	12,7±2,2	22,9±2,9 ¹

* – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями здоровых (из табл. 4); ¹ – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями острого периода; ² – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с быстрым типом АТ; ³ – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями коренного населения (якуты); ⁴ – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с высоким уровнем ДК

У детей пришлого населения – МА стимуляция синтеза IgA, напротив, в большей степени выражена при высоком уровне ДК, чем низким (6,1±0,7 против 1,4±0,4). Однако у русских-БА экстремально высокий IgA-ответ наблюдается в связи с низким уровнем ДК (9,15±2,95 против 4,96±1,68). Можно предположить, что слабая интенсивность процессов СРО в данном случае компенсируется скоростью ацетилирования в метаболизме иммунных реакций и что массивное накопление IgA способствует ускоренному купированию инфекционного синдрома у детей этой подгруппы (см. табл. 2).

Таким образом, два независимых параметра – скорость ацетилирования и интенсивность СРО, регулирующие активацию клеток, синтез медиаторов защиты и уровень гормонов в крови, а также цитотоксические свойства лимфоцитов, взаимодействуют между собой, влияя на регуляцию метаболизма и отдельные механизмы иммунного ответа. Это влияние в большей степени выражено у детей коренного населения, чем пришлого. Так, у детей-якутов с быстрым типом АЦ в сочетании с высоким уровнем ДК служит маркером дополни-

тельной активации иммунного ответа клеточного Th1-типа, с массивным выходом в циркуляцию клеток-эффекторов и активированных CD95+ лимфоцитов.

У детей-русских БА в зависимости от уровня ДК модулирует субпопуляция CD4+ Т-клеток с хелперными функциями. Этому соответствуют значительные различия в продукции IgA. Дополнительным механизмом иммунной защиты у детей-русских служит резкая стимуляция локального синтеза IgA, клетками-продуцентами которого служат В-лимфоциты слизистых РТ. Важно, что у русских этот механизм проявляется при сочетании быстрого типа АЦ с низким уровнем ДК или медленного типа АЦ с высоким уровнем ДК.

Следует заметить, что у детей-якутов МА наблюдается сходный механизм стимуляции синтеза IgA в ассоциации с высоким уровнем ДК. Повидимому, он компенсирует отсутствие активации клеточного иммунитета у детей-МА по сравнению с БА.

В целом, в зависимости от сочетаний типа АЦ и уровня СРО в острой фазе ОРВИ происходит изменение профиля иммунной защиты вследствие

активации клеточного Th1-ответа или продукции IgA в слизистых РТ. Эти изменения неоднозначны у детей коренного и пришлого населения. Если для детей-якутов в большей степени характерна стимуляция клеточного ответа, то для детей-русских, напротив, — гуморального.

Лечение детей, больных пневмониями, было направлено на проведение комплексной, посиндромной терапии и на поддержание жизненных функций организма. Решение вопросов антибактериальной терапии производилось согласно выделенной микрофлоры и в соответствии с чувствительностью возбудителей к антибиотикам, определяемой централизованно в региональной лаборатории. В стационаре дети обеих групп получали этиотропное, патогенетическое, дезинтоксикационное, симптоматическое, а также физиолечение. В тяжелых случаях применялась гормональная, инфузионная терапия. В некоторых ситуациях применялся повторный курс антибактериальной терапии; как русские, так и якуты получали однотипную терапию.

Наиболее эффективными оказались цефалоспорины 2–3 поколения (цефазолин, цефатоксим, цефтриаксон). Пенициллин менее активен в отношении возбудителей. В сравнении с ним наиболее эффективен ампициллин у детей старшего возраста. Имеет место тот факт, что при лечении детей с низкой N-АТ-активностью эффективность лечения антибиотиками пенициллинового ряда была недостаточной. И только при смене на гентамицин процесс выздоровления ускорялся. То есть у детей с медленным ацетиляторным фенотипом с уровнем N-АТ менее 30% показано применение гентамицина, включающегося в процессы ацелирования и активирующего интенсивность этих процессов, что способствует более эффективному выздоровлению [6].

Таким образом, изучены особенности метаболического ответа у детей двух групп.

Впервые проведено сопоставление тяжести течения заболевания у двух различных этнических групп детей в условиях Крайнего Севера с учетом ацетиляторного фенотипа и интенсивности СРО.

Выявлены особенности течения пневмоний, метаболические закономерности развития ответной реакции адаптации на инфекционный стресс и поддержание иммунного гомеостаза с учетом гено-фенотипа при ОРВИ, осложненных пневмониями, у детей Крайнего Севера.

Показано значение исследования уровня активности N-ацетилтрансферазы при ОРВИ, осложненных пневмониями у больных детей (якутов и русских) в условиях Крайнего Севера, для последующего использования в качестве маркера при оценке предрасположенности ребенка к осложненному течению ОРВИ и других инфекций.

Обоснованы показания к направленной терапии в двух этнических группах детей с учетом интенсивности окислительного стресса и ацетиляторного фенотипа у детей с ОРВИ, осложненных острыми пневмониями.

Установленные клинико-метаболические особенности детей 2 групп в ранний период заболевания позволяют объективно оценить ожидаемую тяжесть процесса и направленность применяемой терапии.

Выводы:

1. В условиях Крайнего Севера также подтверждены 2 варианта метаболического ответа лимфоцитов (их биохимической и функциональной активности) при остром инфекционном процессе у детей (в зависимости от интенсивности окислительного стресса, от степени активации СРО), определяющие особенности гуморального и клеточного иммунного ответа, сопровождающиеся различной тяжестью течения инфекционного заболевания и требующие различного терапевтического подхода.

2. В основе развития реакции адаптации при инфекционном процессе у детей лежит повышение активности гипофизарно-надпочечниковой системы (рост уровня кортизола, СТГ), активация СРО лф и эритроцитов (способствовавшая увеличению проницаемости клеточных мембран и выходу факторов иммунной защиты). Смена фаз гормональной регуляции интенсивности СРО и АОЗ в клетках крови приводила к синхронным сдвигам функциональной активности лимфоцитов.

3. Показано, что в зависимости от сочетаний типа АЦ и уровня СРО в острой фазе ОРВИ происходит изменение профиля иммунной защиты вследствие активации клеточного Th1-ответа или продукции IgA в слизистых РТ. Эти изменения неоднозначны у детей коренного и пришлого населения. Если для детей-якутов в большей степени характерна стимуляция клеточного ответа, то для детей-русских, напротив, — гуморального.

Литература

1. Буловская, Л.Н. Изучение типа ацелирования при злокачественных новообразованиях и противоопухолевого действия анагормона АКГГ : автореф. дис. . д-ра биол. наук / Л.Н. Буловская. — Л., 1980. — 44 с.
2. Журавский, С.Г. Сенсоневральная тугоухость: молекулярно-генетические, структурные и лечебно-профилактические аспекты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Г. Журавский. — СПб., 2006. — 35 с.
3. Рудая, Н.В. Состояние системы ферментов окисления в зависимости от ацетилтрансферазной активности / Н.В. Рудая [и др.] // Укр. биохим. журнал. — 1993. — Т. 65, № 6. — С. 108–111.
4. Cascorbi, I. Homozygous rapid arylamine NAT2 genotype as a susceptibility factor for lung cancer / I. Cascorbi [et al.] // Cancer Res. — 1996. — V. 56, № 17. — P. 3961–3966.

5. Яковлева, О.А. Генотипический и фенотипический полиморфизм N-ацетилтрансферазы в роли предикторов бронхолегочных заболеваний / О.А. Яковлева [и др.] // Пульмонология. — 2003. — № 4. — С. 115–121.
6. Дробаченко, О.А. Сравнительная характеристика мноморфного и полиморфного ацетилирования / О.А. Дробаченко, Л.Н. Буловская, В.В. Иванова // Клинич. лаб. диагностика. — 1994. — № 4. — С. 49.
7. Вершинина, Е.Н. Иммуно-метаболические нарушения и способы их терапевтической коррекции при респираторных заболеваниях у детей с герпесвирусным инфицированием : автореф. канд. дисс. / Е.Н. Вершинина. — СПб., 1996. — 25 с.
8. Тихонова, В.А. Особенности течения, исходов и терапии НВ-вирусной инфекции у детей с различным фенотипом ацетилирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Тихонова. — СПб., 1995.
9. Тихонова, В.А. Эффективность терапии НВ-вирусной инфекции у детей с различным типом ацетилирования / В.А. Тихонова, И.В. Гольцанд // Клиническая медицина. — 1996. — С. 33–34. — (Клиническая практика).
10. Cascorbi, I. Arylamine N-acetyltransferase activity in man / I. Cascorbi [et al.] // Drug metab. rev. — 1999. — V. 31, № 2. — P. 489–502.
11. Дубинина, Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопросы мед. химии. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 561–581.
12. Говорова, Л.В. Механизмы метаболической адаптации и окислительный стресс при вирусных и бактериальных инфекциях у детей : автореф. докт. дисс. / Л.В. Говорова. — СПб., 2002. — 48 с.
13. Говорова, Л.В. Оценка интенсивности свободно-радикального окисления в клетках и плазме крови, для дифференцированного подхода к назначению антиоксидантной терапии : пособие для врачей / Л.В. Говорова [и др.]. — СПб., 2002. — С. 1–31.
14. Иванова, В.В. Варианты биохимического ответа лимфоцитов на инфекционный процесс / В.В. Иванова, Л.В. Говорова, О.В. Тихомирова // Мед. акад. журн. — 2003. — Т. 3, № 4. — С. 47–58.
15. Иванова, В.В. Особенности биохимических изменений в клетках и плазме крови у детей с ОРВИ и бактериальными пневмониями / В.В. Иванова [и др.] // Педиатрия. — 2004. — № 5. — С. 38–43.
16. Способ определения показаний для антиоксидантной терапии у детей при инфекционной патологии / В.В. Иванова, Л.В. Говорова, Е.Н. Вершинина. — Заявка на изобрет. 2004 г. № 2004122722 от 23.07.04 г. — С. 25. — Решение о выдаче патента — 28.12.05.
17. Авцын, А.П. Патология человека на Севере / А.П. Авцын [и др.]. — М.: Медицина, 1985. — 415 с.
18. Величковский, Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободно-радикальных процессов) / Б.Т. Величковский. — Екатеринбург: ЕМНЦ, 2003. — 141 с.
19. Деряпа, Н.Р. Адаптация человека в полярных районах Земли / Н.Р. Деряпа, И.Ф. Рябинин. — Л.: Медицина, 1977. — 218 с.
20. Буловская, Л.Н. Определение фенотипа N-ацетилтрансферазной активности / Л.Н. Буловская [и др.] // Лаб. дело. — 1990. — № 10. — С. 28–30.
21. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, М.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. — 1987. — № 1. — С. 118–121.
22. Бориско, А.С. Состояние процессов ацетилирования у больных с синдромом бронхоспазма : респ. межвед. сб. / А.С. Бориско ; МЗ УССР.
23. Урбах, В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В.Ю. Урбах. — М.: Медицина, 1975. — 296 с.
24. Чеботарев, В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза / В.Ф. Чеботарев. — Киев: Здоровье, 1979. — 160 с.
25. Акмаев, И.Г. Текущие концепции взаимодействия регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной / И.Г. Акмаев // Успехи физиологических наук. — 1996. — Т. 27, № 1. — С. 3–20.
26. Балаболкин М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — 354 с.

Авторский коллектив:

Иванова Вера Васильевна — главный научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор; тел. 8(812)234-00-92;

Говорова Людмила Владимировна — старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.б.н.; тел. 8(812)234-34-18, e-mail: Gov-31-07-47@yandex.ru;

Ербасская Александра Витальевна — аспирант Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России; тел. +7-921-580-75-50, e-mail: eav@front.ru;

Железникова Галина Федоровна — старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н., профессор, тел. 8(812)234-34-18, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com.