



УДК 616.9 - 002.3 - 053 : 616.155.3

О.Н. Солодовникова, В.П. Молочный

«КИСЛОРОДНЫЙ ВЗРЫВ» НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ГНОЙНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212) 32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Нейтрофильные лейкоциты (НЛ) являются самой многочисленной популяцией клеток единой иммунофагоцитарной системы, осуществляющей защиту организма от патогенных бактерий [14], и рассматриваются в неразрывной связи с воспалительной реакцией [31].

Эмигрировавшие в зону воспаления нейтрофильные лейкоциты являются активными фагоцитами, которые локализуют и очищают зону воспаления от инфекционных агентов.

Белки системы комплемента и цитокины (IL-6, IL-8 и ФНО) обеспечивают активацию и хемотаксическое привлечение НЛ в очаг воспаления. Активация системы комплемента и мобилизация цитокинов происходит в результате воздействия микробных липополисахаридов и других компонентов микробной клетки.

Первыми клетками, с которыми взаимодействуют проникшие во внутреннюю среду организма микробы, являются тканевые макрофаги. Они поглощают опсонизированные микробы, убивают их, активируют и синтезируют цитокины. Тканевые макрофаги, активированные бактериальными антигенами, образующимися в результате фагоцитоза возбудителя, продуцируют ряд провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNF- α). Цитокины, прежде всего IL-8, способствуют миграции лейкоцитов из кровотока в ткань. На ранней стадии воспалительной реакции стимулируется экспрессия молекул адгезии — Е-селектина на эндотелии и L-селектина на лейкоцитах. В результате взаимодействия Р-селектина с лигандами НЛ индуцируется каскадный процесс адгезии лейкоцитов. IL-8, высвобождаемый эндотелиальными клетками, активирует НЛ. В результате эти клетки приобретают более высокую чувствительность к хемотаксическим агентам и мигрируют из кровотока под влиянием C5a, лейкотриена B₄ и хемокинов (хемотаксических цитокинов), прони-

кая между эндотелиальными клетками через базальную мембрану и перемещаясь по хемотаксическому градиенту в очаг воспаления. Эти механизмы предназначены для того, чтобы сконцентрировать защитные иммунные факторы вокруг внедрившихся микроорганизмов [32]. С поверхностью этих микробных клеток связываются антитела, компонент комплемента C3b, C5a, что способствует их фагоцитозу активированными НЛ.

Нейтрофильные лейкоциты, достигнув места воспаления, способны распознать патоген либо непосредственно через мембранные рецепторы для опсонинов (факторы комплемента C3b и iC3b и Fc компонент иммуноглобулинов), либо через лектины микробов и фагоцитов (опсонин-независимый фагоцитоз) [30]. В дальнейшем начинается процесс фагоцитоза, осуществляемый с помощью механизма, действующего как замок-молния (от англ. zipper, т.е. последовательного распознавания патогенов псевдоподиями фагоцитов), происходит поглощение микробов посредством инвагинации плазматической мембраны клеток и образования фагоцитарной вакуоли [41]. При этом параллельно активируются две функции фагоцитов: выброс содержимого гранул в фагосому и «кислородный взрыв» [30].

S.O. Iseri (2005) сообщает о том, что в системе надзора за гомеостазом организма НЛ выступает как элемент первой линии защиты. Количество нейтрофилов в очаге соответствует тяжести тканевой альтерации, так как, выполняя защитную роль, нейтрофильный лейкоцит, однако, способен причинить и вред, вызывая повреждение той ткани, которую он инфильтрирует. Здесь, как и во многих иных биологических ситуациях, мы сталкиваемся с относительной целесообразностью компенсаторных механизмов. Чрезмерное образование активных форм кислорода может привести к дестабилизации мембран

самих фагоцитирующих клеток, оксидантному повреждению эндотелия и окружающих тканей [17, 20, 28].

Кислородзависимый механизм не является системой жизнеобеспечения нейтрофильного лейкоцита, который отлично переносит гипоксию и нормально выполняет ряд функций в условиях анаэробнозиса [25, 34, 35]. При помощи респираторного взрыва нейтрофил решает эффекторные задачи, направленные на уничтожение микроорганизмов. Стимуляция нейтрофильного лейкоцита радикально меняет его метаболический профиль. К наиболее ярким сдвигам относится резкое увеличение расхода глюкозы в реакциях гексозомонофосфатного шунта (ГМФС). Если в покое нейтрофильном лейкоците подобным образом утилизируется лишь 1-2% глюкозы, то стимулированный НЛ способен окислить до 30% глюкозы [29]. Одновременно возрастают потребление кислорода и образование оксидантов с мощным энергетическим потенциалом.

Активные формы кислорода (АФК) — это высокореакционные, преимущественно радикальные, кислородные соединения, образующиеся в живых организмах в результате неполного восстановления молекулярного кислорода или спина одного из его электронов, находящихся на внешних орбиталях.

К первичным кислородным метаболитам активированного кислорода относят супероксидный анион-радикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($OH\cdot$), синглетный кислород (1O_2). Вторичными метаболитами являются: гипохлорная кислота ($HOCl$), хлорамины, продукты перекисного окисления липидов [12]. Эти АФК играют важную роль в защитных, неспецифических иммунных механизмах организма: они выделяются в ходе активации нейтрофилов, макрофагов при инфекционных и иных воспалительных процессах.

Интенсивность окислительно-восстановительных процессов имеет прямое отношение к степени цитотоксического эффекта [23]. Избыток энергии нейтрофильного лейкоцита реализуется путем выделения тепла, повышенной химической активности (отсюда высокая биоцидность), эмиссией квантов света (хемилюминесценция) [9, 10, 22]. Внезапность и скорость метаболической перестройки стимулированного НЛ послужили поводом для образного сравнения этого феномена со взрывом, причем понятия «метаболический» и «респираторный взрыв» часто используются как синонимы. По этому признаку он лидирует среди фагоцитов и, по-видимому, всех остальных клеток организма человека [5, 11].

Изучение метаболических каналов, которые выводят НЛ на респираторный взрыв, сфокусировалось вокруг механизмов, окисляющих и восстанавливающих никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) [42]. Превращения в системе НАДО - НАДФ⁺ соединяют два альтернативных механизма: аппарат окисления (его суммарно обозначают как НАДФН-оксидаза) и аппарат восстановления НАДФ — им служит гексозомонофосфатный шунт (ГМФС) [12, 37].

По мнению большинства авторов [25, 39], главным ферментом респираторного взрыва является НАДФН-оксидаза. Фермент находится в фаголизосоме в активированном состоянии и преобразует O_2 в O_2^- .

НАДФН-оксидаза



Резюме

В статье представлены сведения о роли нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе гнойного воспаления. Белки системы комплемента и цитокины (IL-6, IL-8 и ФНО) обеспечивают активацию и хемотаксическое привлечение НЛ в очаг воспаления. Активация системы комплемента происходит под воздействием компонентов микробной клетки. Цитокины, прежде всего IL-8, способствуют миграции лейкоцитов из кровотока в ткань. НЛ распознают патоген и запускают процесс фагоцитоза. При этом активируется «кислородный взрыв». Таким образом, окислительный стресс возникает при взаимодействии активированных НЛ и микроорганизмов, вызвавших заболевание, при гнойных инфекциях у детей.

Ключевые слова: нейтрофильные лейкоциты, цитокины, антиоксиданты и прооксиданты.

O.N. Solodovnikova, V.P. Molochniy

OXIDE STRESS OF NEUTROPHILE LEUCOCYTES IN PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY REACTION IN BACTERIAL INFECTION IN CHILDREN

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

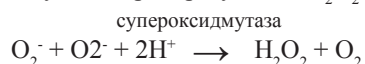
The article presents data on the role of neutrophil leucocytes in pathogenesis of bacterial inflammation. The complement system and cytokine provide activation and attract neutrophil leucocytes to inflammation focus. The activation of the complement occurs under the influence of bacterial cells. Cytokine (IL-8) promotes motion from bloodstream into tissue. Neutrophil leucocytes identify the pathogen the of processes of phagocytosis begins. This activates oxide stress. Thus, the oxide stress results from interaction of neutrophile leucocytes and bacterial agents in bacterial infection in children.

Key words: neutrophile leucocytes, cytokine, antioxidant and pro-oxidant.

Генерация супероксидного радикала O_2^- при активации НАДФН-оксидазы фагоцитов играет важную роль в реализации микробицидного, цитотоксического и иммунорегуляторного действий нейтрофильного лейкоцита. Так, супероксидный анион участвует в выработке хемотаксических пептидов, индуцирует синтез интерлейкинов [33], усиливает митогенстимулированную пролиферацию лимфоцитов [1] и сам является митогеном [12]. Взаимодействие O_2^- с эндотелиоцитами приводит к угнетению синтеза в них РНК и белка [25], ингибированию эндотелиального фактора расслабления сосудов [18] и, таким образом, к увеличению адгезии к ним циркулирующих гранулоцитов [25]. При этом кислород (O_2), возникающий в ходе «респираторного взрыва» фагоцитирующих микроорганизмы гранулоцитов, необходим другим клеткам для быстрой перестройки мембраны. В свою очередь, супероксидный анион-радикал (O_2^-) вызывает окислительное поражение мембранных структур клеток и одновременно проявляет бактерицидное действие, участвует в биосинтезе простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов [1]. Роль O_2^- в реализации фагоцитами токсического действия в отношении клеток

и микроорганизмов не вызывает сомнения [35], но некоторые исследователи считают [34], что супероксид-анион не обладает непосредственной микробицидной активностью, а при воспалении служит пусковым звеном каскада реакций, приводящих к образованию других форм АФК (дисмутация O_2^- приводит к выработке перекиси водорода, являющейся субстратом миелопероксидазы).

Образование O_2^- — это первый этап в серии реакций, которые сопровождаются образованием токсических продуктов O_2 [8]. Например, O_2^- в присутствии Cu-Zn — супероксидмутаза, преобразуется в H_2O_2 [25].



Перекись водорода (H_2O_2) обладает цитотоксическим действием, индуцирует апоптотическую гибель опухолевых клеток, эндотелиоцитов, Т-лимфоцитов. Генерация АФК, и в том числе (H_2O_2), при взаимодействии активированных нейтрофилов крови с эндотелиоцитами служит одной из основных причин повреждения эндотелия и подлежащих тканей при остром воспалении. H_2O_2 является источником возникновения высокореакционного гидроксильного радикала, а в присутствии миелопероксидазы — гипогалогенных кислот (HOCL, HOBr, HOI, HOSCN), которые также цитотоксичны и важны для микробицидного действия нейтрофильных лейкоцитов.

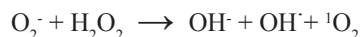
При восстановлении перекиси водорода супероксидным радикалом происходит образование гидроксильного радикала, являющегося самым сильным из известных окислителей [2].

Гидроксильный радикал $OH^\cdot$ является наиболее реакционным и «вредным» из активных форм кислорода, способным разрывать любую C-H или C-C связь. С его образованием часто связывается цитотоксическое и мутагенное действие АФК в условиях окислительного стресса [25]. Высокая реакционная способность определяет преимущественно местное воздействие этой формы АФК. С биомолекулами гидроксильный радикал образует вторичные свободные радикалы, в том числе перекисные соединения липидов. В связи с этим $OH^\cdot$ быстро реагирует со всеми типами химических связей, и повреждение тканей локализуется, прежде всего, в зоне образования этих радикалов.

Гидроксильный радикал участвует в окислительно-восстановительных реакциях, катализируемых церулоплазмином. При «кислородном взрыве» в фагоцитирующих клетках $OH^\cdot$ активирует фосфолипазу A_2 , которая в свою очередь катализирует освобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидных мембран клеток. Радикалы $OH^\cdot$ участвуют в микробицидном и цитотоксическом действии гранулоцитов [4, 25]. Основным источником $OH^\cdot$ — радикалов в большинстве биологических систем служит реакция Фентона с участием металлов переменной валентности [25], главным образом Fe^{2+} и Cu^+ . Генерация $OH^\cdot$ стимулированными фагоцитами в очаге воспаления и соответственно их цитотоксическое действие может существенно лимитироваться уровнем содержания в среде ионов железа [25].



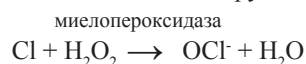
Параллельно с этим может образовываться синглетный кислород (1O_2), несущий, в отличие от кислорода, на одной орбите 2 электрона. В реакции Габера-Вейса образуются синглетный кислород и гидроксильный радикал [25].



Сложности регистрации 1O_2 затрудняют выявление его биологической роли, в частности, в микробицидном действии фагоцитов. Развитие дыхательного взрыва при стимуляции фагоцитов сопровождается существенным усилением реакций диспропорционирования радикалов O_2^- и галогенирования, в которых синтезируется синглетный кислород [25]. С помощью хемилюминесценции обнаружено, что эозинофилы эффективно генерируют синглетный кислород, а стимулированные нейтрофилы тратят на синтез 1O_2 около 20% от потребляемого клетками кислорода [42]. Микробицидное действие синглетного кислорода связано с инактивацией им мембранно-связанных ферментов дыхательной цепи, что позволяет рассматривать его в качестве главного микробицидного агента, действующего в области фагосом гранулоцитов.

Нейтрофильные лейкоциты содержат большое количество миелопероксидазы — сильного антибактериального агента. Миелопероксидаза, как гем-содержащий белок, имеет зеленоватый цвет, что определяет зеленоватый оттенок самих нейтрофилов, цвет гноя и некоторых других выделений, богатых нейтрофилами.

Перекись водорода (H_2O_2) и миелопероксидаза (МПО) окисляют ионы хлора и/или других галогенов с образованием гипохлорной кислоты и/или других оксидов [39].



H_2O_2 и O_2^- наиболее эффективны в присутствии ионов железа или Fe^{2+} -хелатов. Ионы металлов переменной валентности (Fe^{2+} , Cu^+) играют двойственную роль в живых организмах. Они являются необходимыми кофакторами огромного количества ферментов, а с другой стороны, представляют угрозу для жизни клеток, поскольку в их присутствии усиливается образование высокореакционных гидроксильного и алкоксильного радикалов:



Хелатные соединения (от греч. «хелат» - «клешня краба») связывают ионы металлов переменной валентности (ферритин, гемосидерин, трансферрины, церулоплазмин и др.) и тем самым препятствуют их вовлечению в реакции разложения перекисей, что представляет собой важный компонент антиоксидантной защиты организма. Также существуют так называемые «хелаторы железа, активируемые окислительным стрессом» [36]. Аффинность этих соединений к железу относительно низка, но в условиях окислительного стресса они окисляются, что превращает их в молекулы с сильной железосвязывающей способностью. Считается, что такой процесс активации позволяет минимизировать в организме потенциальную токсичность «сильных хелаторов».

Синглетный кислород 1O_2 превращает Fe^{2+} - или Fe^{3+} -хелаты в Fe^{2+} . Реакция H_2O_2 с Fe^{2+} -хелатами приводит к образованию комплексов железа с кислородом, которые непосредственно реагируют с микробными компонентами или высвобождают гидроксильные радикалы [25]. Супероксидный анион O_2^- влияет на окисление ненасыщенных жирных кислот, что приводит к стимуляции ПОЛ, изменяющей структуру и функциональную активность мембранных структур клеток.

Взаимодействие O_2^- с оксидом азота (NO), также продуцируемого нейтрофилами, приводит к образованию реакционного пероксинитрита ($ONOO^-$). Кроме того, НЛ образуют длительно живущие оксиданты (с периодом полужизни 8 ч), например N-хлорамины, способные индуцировать длительные кислородзависимые реакции [13].

Образование NO в НЛ служит мощным антимикробным механизмом [32]. В отличие от функции NADPH-оксидазы, необходимой для уничтожения внеклеточных микроорганизмов, попавших в фагосомы в результате фагоцитоза, действие NO направлено на микробы, находящиеся в цитозоле. Оксид азота является нейромедиатором [38]. Его синтез фагоцитирующими клетками связывается с регуляцией пролиферации лимфоцитов и прямым микробицидным действием [25]. NO^+ и его метаболиты участвуют в регуляции окислительного фосфорилирования и продукции АФК в митохондриях [25] и выступают ингибиторами радикалов. Синтез оксида азота (NO) рассматривается также как защитный механизм, направленный против цитотоксического действия фагоцитов, поскольку он ингибирует активацию нейтрофильных лейкоцитов [37] и активность НАДФН-оксидазы [33, 37], эффективно взаимодействует с O_2^- , в результате чего снижается продукция H_2O_2 и OH.

АФК в нормально функционирующем организме участвуют в метаболизме структурных компонентов клеточных мембран (белков, липидов, углеводов), регулируют скорость их метаболизма и функциональное состояние. При этом окислительная модификация белков, нуклеиновых кислот, липидов при участии АФК постоянно происходит в тканях и играет важную роль в распаде этих соединений, являясь одним из этапов обновления химического состава тканей [25].

Все формы АФК: супероксидные радикалы ($O_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные (свободные) радикалы ($\cdot OH$, $HO_2^{\cdot}$), синглетные формы кислорода (1O_2), ионы NO_2^- ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , NO , OCl^- , $RO_2^{\cdot}$), образующиеся при гиперактивации нейтрофильных лейкоцитов, обладают высокой цитотоксичностью в отношении любых типов клеток и клеточных образований, что определяется их химической реактивностью [19]. По мнению ряда авторов [17], можно выделить четыре наиболее вероятные мишени окислительной цитотоксической атаки АФК: индукция процессов ПОЛ в биологических мембранах, повреждение мембранно-связанных белков, инактивация ферментов и повреждение клеточной ДНК.

При стимуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран образуются: диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид (МДА), продукты конденсации метаболитов — шиффовые основания [12]. Накопление в организме продуктов ПОЛ, прежде всего МДА, оказывает системное повреждающее действие на клетки [25]. Усиление генерации кислородных метаболитов фагоцитами, избыточное и неадекватное их выделение во внеклеточное пространство в нефизиологических концентрациях имеет отрицательную сторону, так как может обуславливать разрушение тканей и эндотелия сосудов как в очаге воспаления, так и дистантно.

Таким образом, феномен «кислородного взрыва», присущий нейтрофильным лейкоцитам, является одним из важных факторов противодействия бактериальным патогенам. При чрезмерной продукции АФК поврежде-

ние получают ткани, инфильтрированные нейтрофилами, прежде всего, через активацию процессов ПОЛ.

Следовательно, при бактериальных инфекциях у детей создается комплекс предпосылок для возникновения окислительного стресса, формирующегося в результате взаимодействия активированных нейтрофильных лейкоцитов и микроорганизмов, вызвавших заболевание [3, 15, 16, 21, 23].

Л и т е р а т у р а

1. Арефьева Н.А., Демчук М.Л., Артарян А.А. и др. Исследование процессов свободнорадикального окисления липидов в ликворе детей с гидроцефалией [Электронный ресурс] - [http:// www.medi.ru/doc/8890611.htm](http://www.medi.ru/doc/8890611.htm) (17.04.2001).
2. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: мет. рек. - СПб.: Наука, 2000. - 198 с.
3. Вальков А.Ю., Ходасевич Л.С. Медиаторы воспаления в патогенезе инфекционно-токсического шока менингококковой этиологии // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2000. - №2. - С. 52-56.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых клетках / ВИНТИ АН СССР: Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. - М., 1991. - Т.29. - 147 с.
5. Володин Н.Н., Сидоренко С.В., Белобородова Н.В. и др. Гнойные менингиты у новорожденных: мет. рек. для врачей. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. - 36 с.
6. Герасимов И.Г., Игнатов Д.Ю. Функциональная неравнозначность нейтрофилов крови человека: генерация активных форм кислорода // Цитология. - 2001. - Т.43, №5. - С. 432-435.
7. Груздева О.В., Суслова Т.Е., Федорова Т.С. Неферментативное звено антиоксидантной системы и окислительная резистентность липопротеинов низкой плотности при метаболическом синдроме // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - №10. - С. 14-15.
8. Жаворонок Т.В., Носарева О.Л., Помогаева А.П. Механизмы антиперекисной защиты и система глутатиона при острой иерсиниозной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2006. - №2. - С. 28-32.
9. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Индуцированная H_2O_2 биохемиллюминесценция сыворотки крови // Лабораторное дело. - 1991. - №8. - С. 30.
10. Зенков Н.К., Куликов В.Ю. Хемиллюминесцентный метод исследования функциональной активности фагоцитирующих клеток // Лабораторное дело. - 1985. - №1. - С. 43-44.
11. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В., Мокеев М. Сепсис у детей. - М., 2001. - 369 с.
12. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. - Минск, 2000. - 495 с.
13. Козак М.В. Половые различия уровня перекисного окисления липидов белых крыс в норме и его изменение после гонадэктомии и введении α -токоферола // Вопросы медицинской химии. - 2005. - Т. 46, №7. - С. 574-579.
14. Козинец Г.И., Высоцкий В.В., Погорелов В.М. Кровь и инфекции. - М., 2001.
15. Костюкова Н.Н., Бехало В.А. Современные представления о механизмах патогенного действия менингококка // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2005. - №3. - С. 40-43.

16. Кудин А.П. Содержание дефензимов в плазме крови детей с генерализованной менингококковой инфекцией // Педиатрия. - 1999. - №1. - С. 33-36.
17. Кузнецов В.И., Юшук Н.Д. Интенсивность процессов СРО и структурные липиды эритроцитарных мембран у больных ГЛПС // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - №4. - С. 30-33.
18. Левин Г.М. Простой метод измерения активности супероксиддисмутазы с помощью фотосенсибилизирующей хемилюминесценции // Вопросы медицинской химии. - 1999. - №1. - С. 30-33.
19. Лопухин Ю.М., Владимиров А.В. Перекисная хемилюминесценция плазмы крови в оценке свободнорадикального гомеостаза у больных с заболеваниями почек // Урология и нефрология. - 1999. - №4. - С. 26-28.
20. Львовский Л.М., Дарджания Р.А. Состояние системы перекисное окисление липидов - антиокислительная система при тяжелых бактериальных менингитах у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: мат-лы II Конгресса педиатров-инфекционистов России (Москва, 8-10 дек. 2003 г.). - СПб.: Спец. лит., 2003. - С. 105-106.
21. Малов В.А., Пак С.Г. Эволюция взгляда на роль бактериальных липополисахаридов в патологии человека // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 1997. - №2. - С. 33-37.
22. Малов В.А. Менингококкемия: клинико-патогенетические аспекты // Врач. - 2004. - №2. - С. 12-15.
23. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. - 2-е изд., перераб., и доп. - Новосибирск: Наука, Сиб. отделение, 1989. - 344 с.
24. Маянский А.Н. Современная эволюция идеи И.И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении // Иммунология. - 1995. - №4. - С. 4-8.
25. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. - М., 2006.
26. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б. // Инфекционная иммунология. - 2006. - С. 42-46.
27. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю. Состояние некоторых показателей прооксидантной и антиоксидантной систем крови у больных острой дизентерией // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2004. - №1. - С. 39-41.
28. Нагоев Б.С., Сабанчиева Ж.Х. Состояние перекисного окисления липидов у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2006. - №6. - С. 54-56.
29. Нагоев Б.С., Кокова М.Т. Состояние функциональной и метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов у детей, больных гепатитами А, В и С // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2004. - №2. - С. 36-40.
30. Сологуб Т.В., Романцов М.Г. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты): учеб. пос. для врачей / Рос. академия естествознания. - М., 2010.
31. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И. Успехи современной биологии. - 2011. - Т. 131, №1. - С. 37-49.
32. Рабсон А., Роит А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. - М., 2006.
33. Battistoni A. Role of prokaryotic Cu, Zn superoxide dismutase in pathogenesis // Biochem. Soc. Trans. - 2003. - Vol. 31, Pt. 6. - P. 1326-1329.
34. Byczkowski J.Z., Gessner T. Biological role of superoxide ion-radical // Int. J. biochem. - 1988. - Vol. 20. - P. 569-580.
35. Deby C., Coutier R. New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases // Biochem. Pharmacol. - 1990. - Vol. 39. - P. 399-405.
36. Galey J.B., Dumats J., Genard S. N,N- bis-(3,4,5-trimethoxybenzil) ethylenediamine N,N- diacetic acid as a new iron chelator with potential medicinal application against oxidative stress // Biochem. Pharmacol. - 1996. - Vol. - P. 103-115.
37. Joshi M.S., Ponthier J.L., Lacaster J.R. Cellular antioxidant and pro-oxidant actions of nitric oxide // free Radic. Biol. Med. - 1999. - Vol. 27. - P. 1357-1366.
38. Kolb H., Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: A pathogenic autoimmunity // Immunol. Today. - 1992. - Vol. 13. - P. 157-160.
39. May G.R., Crook P., Moore P.K. et al. The role of nitric oxide as an endogenous regulator of platelet and neutrophil activation within the pulmonary circulation of the rabbit // Br. J. Pharmacol. - 1991. - Vol. 102. - P. 759-763.
40. Snyder S.H. Nitric oxide: 1st in a new class of neurotransmitters // Science. - 1992. - Vol. 257. - P. 494-496.
41. Swanson J.A., Johnson M.T., Beningo K. et al. A contractile activity that closes phagosomes in macrophages // J. Cell Sci. - 1999. - Vol. 112. - P. 307-316.
42. Steinbeck M.J., Khan A.U., Karnovsky M.J. Intracellular singlet oxygen generation by phagocytosing neutrophils in response to particles coated with a chemical trap // J. Biol. Chem. - 1992. - Vol. 267. - P. 13425-13433.

Координаты для связи с авторами: Солодовникова Ольга Николаевна — очный аспирант кафедры детских инфекционных болезней ДВГМУ; Молочный Владимир Петрович — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ДВГМУ.

