



УДК 616.24-002-053.2:576.311.347

Л.А. Ли<sup>1</sup>, О.А. Лебедько<sup>1,2</sup>, В.К. Козлов<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ДИСФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Хабаровский филиал ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства, 680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru;

<sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, г. Хабаровск

### Резюме

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучению цитоэнергетических процессов при внебольничной пневмонии у детей. Рассматриваются различные подходы к оценке дисфункции митохондрий. Обсуждаются наиболее широко применяемые в педиатрической практике биохимические и морфологические методы определения параметров цитоэнергетического статуса. Представлены данные о состоянии мембранного потенциала митохондрий при внебольничной пневмонии у детей. Указывается на необходимость создания алгоритмов диагностики митохондриальной дисфункции и рационального применения энерготропной терапии при внебольничной пневмонии у детей.

*Ключевые слова:* митохондрии, внебольничная пневмония, дети.

L.A. Li<sup>1</sup>, O.A. Lebed'ko<sup>1,2</sup>, V.K. Kozlov<sup>1</sup>

## ASSESSMENT OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

<sup>1</sup>Khabarovsk Facility of Federal State Budgetary Scientific Institution Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Scientific research institute of Mother and Child Care;

<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

### Summary

The review of Russian and foreign literature is conducted on the cytochemical process in children with community-acquired pneumonia. Different methods of examination of dysfunction of mitochondria were discussed. The most widely used biochemical and morphological methods of cytochemical process diagnostics were estimated. The authors give information about mitochondrial membrane potential state in children with community acquired pneumonia. The necessity of creation of diagnostic algorithms of mitochondria dysfunction and use energy therapy in this patients were described.

*Key words:* mitochondria, community-acquired pneumonia, children.

Заболевания органов дыхания широко распространены среди детского населения и имеют большой удельный вес в структуре заболеваемости. Довольно частой формой поражения органов дыхания у детей являются пневмонии. Изучение внебольничной пневмонии за последние десятилетия как в нашей стране, так и за рубежом позволило существенно изменить представление о многих аспектах этой проблемы, оптимизировать диагностическую и лечебную тактику [4, 29, 47]. Но, несмотря на современные достижения науки и медицины, заболеваемость внебольничной

пневмонией остается на высоком уровне, что требует дальнейшего более углубленного исследования состояния организма, поиска патогенетических механизмов развития данного заболевания в современных условиях и способов их коррекции.

В последнее время в медицине активно развивается, так называемое, «метаболическое направление», посвященное анализу энергетических процессов различных уровней как основы или фона для многих заболеваний.

Основным источником энергии в клетках являются митохондрии – важнейшие внутриклеточными

органеллы, функционально интегрированные в работу всех систем жизнеобеспечения [18]. Митохондрии участвуют в катаболических и анаболических процессах, продуцируют макроэргические соединения (АТФ, ГТФ, креатинфосфат и др.), регулируют кальциевый гомеостаз, кислотно-щелочное равновесие клетки, генерацию активных форм кислорода, биотрансформацию ксенобиотиков и апоптоз [21, 31, 32, 44, 45]. Нарушение жизнедеятельности митохондрий относят к митохондриальной дисфункции [22].

Таким образом, нарушение функций митохондрий не только приводит к дефициту АТФ, но и дезорганизует обмен веществ. Исходя из этого, своевременное выявление нарушений энергетического обмена позволит разработать меры профилактики развития патологических процессов и оптимизировать терапию различных заболеваний [5, 9, 41].

Выделяют первичные митохондриальные болезни, вторичные митохондриальные дисфункции и энергодефицитный диатез.

Понятие «митохондриальные болезни» сформировалось в медицине в конце XX века, благодаря открытым незадолго до этого наследственным заболеваниям, основным этиопатогенетическим фактором которых являются мутации митохондриальной ДНК или повреждения ядерного генома. В группу вторичных митохондриальных дисфункций входят заболевания, одним из патогенетических звеньев которых является митохондриальная недостаточность. На основании комплекса работ последних лет выдвинуто положение о наличии различных типов индивидуального энергетического статуса организма и о существовании скрытой формы относительной индивидуальной недостаточности цитозенергетического статуса организма – энергодефицитного диатеза. Это состояние достаточно широко распространено. Для пациентов с энергодефицитным диатезом характерно своеобразие индивидуального течения заболевания, когда обычное лечение недостаточно эффективно и требуется специфическая энерготропная терапия [14, 16, 19].

В клинической практике оценка степени митохондриальной дисфункции имеет большое значение как для формирования представлений о происходящих на тканевом уровне процессах, так и для разработки алгоритма терапевтической коррекции патологического состояния [26, 28, 41, 46].

За последние годы значительно возросло число детей с заболеваниями, сопровождающимися высокой вероятностью тканевой гипоксии. Такие дети чаще болеют острой бронхолегочной патологией, которая имеет осложненное течение и торпидна к стандартной этиопатогенетической терапии. Это связано с тем, что ткани легких обладают высокой метаболической активностью и, соответственно, значительными энергетическими потребностями, что предполагает особую чувствительность к нарушениям энергетических процессов [13, 42].

Существующие подходы к оценке состояния системы энергопродукции могут быть разделены на быстрые и простые скрининговые протоколы и сложные алгоритмы анализа, требующие специализированного оборудования и особой тщательности в соблюдении

условий измерений. В качестве индикаторов функционального состояния митохондрий применяют митохондриальный мембранный потенциал, уровень восстановленности пиридиннуклеотидов, митохондриальный pH, уровень  $\text{Ca}^{2+}$ , скорость потребления кислорода и образования АТФ [18, 27].

В настоящее время в клинической практике для определения характеристик митохондриальной функции, наряду с молекулярно-генетическими методами (выявление мутаций митохондриальной ДНК и ядерных мутаций), широко применяются биохимические (в т. ч. оценка уровней карнитина, пирувата и лактата, антиоксидантной активности, продуктов свободнорадикального окисления в крови) и морфологические методы [20, 22, 27].

Биохимическими процессами митохондриального энергообмена являются: цикл Кребса, окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование [24, 31, 32].

При внебольничной пневмонии нарушение б-окисления жирных кислот в условиях дефицита кислорода сопряжено со снижением уровня карнитина и повышением содержания ацил-КоА, что приводит к угнетению транспорта адениннуклеотидов в митохондриях. В ходе многочисленных клинико-экспериментальных исследований установлено значение карнитина для процессов биологического окисления и поддержания митохондриальных функций в организме человека [6, 12].

Поэтому, одним из основных биохимических маркеров клеточного энергодефицита считается общий карнитин. Определение уровня общего карнитина в крови имеет особое значение для диагностики энергодефицита при внебольничной пневмонии у детей, поскольку доказано участие карнитина в процессах созревания сурфактанта [3, 30].

По данным Сенаторовой А.С. и соавт. (2009) выявлена зависимость уровня общего карнитина от степени поражения легочной паренхимы, тяжести заболевания и наличия осложнений у детей с пневмониями в возрасте от одного месяца до года. Так, у детей с осложненной двусторонней пневмонией установлено более значительное снижение уровня карнитина –  $21,2 \pm 3,7$  мкмоль/л, чем у детей с осложненной односторонней пневмонией –  $33,6 \pm 2,6$  мкмоль/л. У детей контрольной группы с неосложненной пневмонией уровень общего карнитина составил  $53,0 \pm 5,5$  мкмоль/л, тогда как в контрольной группе условно здоровых детей –  $61,7 \pm 4,2$  мкмоль/л [13].

При внебольничной пневмонии в условиях тканевой гипоксии в клетках угнетается действие фермента пируватдегидрогеназы, нарушается утилизация пирувата, пируват практически полностью превращается в лактат. Лактат накапливается в цитозоле клетки, что приводит к нарушению функции и в дальнейшем – к гибели клетки [12, 46].

Определение уровней молочной и пировиноградной кислоты при внебольничной пневмонии у детей выявило повышение содержания лактата (в 3,9 раз) и соотношения «лактат/пируват» (в 4,4 раза) в сравнении с аналогичными показателями у детей с неосложненной

пневмонией ( $2,91 \pm 0,12$  ммоль/л vs.  $0,73 \pm 0,14$  ммоль/л,  $p < 0,05$  и  $35,7 \pm 11,0$  ммоль/л vs.  $8,1 \pm 2,5$  ммоль/л,  $p < 0,05$ , соответственно) [13].

Митохондрии концентрируют в себе большую часть окислительных метаболических путей, содержат многочисленные редокс-переносчики и центры, являются основным источником генерации активных форм кислорода (АФК) в клетке [35, 36, 38].

У детей с внебольничной пневмонией при торможении митохондриальных функций в условиях тканевой гипоксии генерация АФК происходит особенно интенсивно. Повышенное количество свободных радикалов не успевает нейтрализоваться системами антиоксидантной антирадикальной защиты и повреждает сами митохондрии. Тем самым формируется порочный круг, приводящий к еще большей биоэнергетической и функциональной недостаточности, деструкции клеточных структур, гибели клеток [36, 38, 40].

В исследованиях [2] установлена прямая корреляционная связь между характером воспалительного поражения бронхолегочной системы у детей и степенью выраженности изменений перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) сыворотки крови.

С помощью хемилюминесцентного анализа системного свободнорадикального статуса у детей с внебольничной пневмонией выявлено увеличение всех исследуемых параметров спонтанного и индуцированного свечения в сравнении с аналогичными группы «контроль» [7]. Повышение интенсивности генерации АФК в целом, в том числе скорости образования перекисных радикалов, интенсификация первичного этапа перекисидации липидов на фоне угнетения антиоксидантной защиты и перекисной резистентности свидетельствовали о нарушении баланса между генерацией и элиминацией АФК. Подобное состояние редокс-метаболизма было оценено как формирование выраженного оксидативного стресса.

Развитие системного оксидативного стресса у детей с внебольничной пневмонией сопровождалось угнетением как ферментативного, так и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты, что выражалось в снижении активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, в значительном падении уровней  $\beta$ -каротина, ретинола, аскорбиновой кислоты,  $\alpha$ -токоферола, восстановленного глутатиона [23].

Информативным подходом к оценке биоэнергетики является измерение митохондриального мембранного потенциала. Поддержание мембранного потенциала служит индикатором «здоровья» митохондрий и уровня метаболической активности клеток [1, 17, 18].

Дыхательная цепь митохондрий снабжает клетку энергией, трансформируя энергию окисления субстратов дыхания в форму трансмембранной разности электрохимических потенциалов ионов водорода на сопрягающей мембране [10]. Снижение мембранного потенциала митохондрий свидетельствует о повреждении клетки, сопровождается высвобождением из межмембранного пространства широкого спектра апоптогенных факторов (прокаспаз-2, -3 и -9, апоптоз-индуцирующего фактора AIF, вторичного митохондриального активатора апоптоза SMAC, цитохрома C и др.), определяющих реализацию запрограммированной

гибели клетки. Падение величины мембранного потенциала митохондрий является одним из основных показателей инициации митохондриального пути запуска апоптоза [34, 39].

Мембранный потенциал митохондрий оценивают при помощи проникающих через мембраны катионных флуоресцентных или фосфоресцентных красителей, которые распределяются в митохондриях по уравнению Нернста и позволяют выявить деполяризацию митохондриальных мембран [18, 33].

Ранее в наших исследованиях [7] был использован наиболее распространенный способ регистрации локальных изменений трансмембранного электрохимического потенциала и визуализации митохондрий с низким и высоким потенциалом мембраны, основанный на применении красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензи-мидазолкарбоцианин йодид/хлорид) [25, 37]. JC-1-мономер быстро проникает через митохондриальную мембрану живой клетки, в результате чего внутри митохондрии формируются JC-1 агрегаты, характеризующиеся красным спектральным свечением ( $\lambda = 590$  нм), которое может быть измерено на FL-2-канале проточного цитометра. При деполяризации митохондриальной мембраны JC-1 не накапливается внутри митохондрии и находится в цитоплазме в виде мономерной формы, которая характеризуется зеленым спектральным свечением ( $\lambda = 525$  нм), что измеряется на FL-1-канале. В окрашенных JC-1 образцах определяется процентное содержание лимфоцитов в гейтах неапоптотических (FL-2-свечение, FL-1-свечение) и апоптотических (FL-1-свечение) клеток.

При оценке уровня мембранного потенциала митохондрий ( $\Delta\psi$ ) методом проточной цитометрии нами было выявлено [7], что развитие внебольничной пневмонии у детей сопровождается достоверным увеличением содержания лимфоцитов со сниженным уровнем  $\Delta\psi$  («внебольничная пневмония» –  $70,03 \pm 3,38$  vs. «контроль» –  $3,20 \pm 0,18$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало не только о нарушении электронного транспорта и дезэнергизации, но и об активации митохондриального пути апоптоза этих иммунокомпетентных клеток [34, 43, 44].

Говоря о морфологическом анализе параметров митохондриальной недостаточности у детей, необходимо помнить, что в педиатрии важную роль играет выбор легкодоступных, неинвазивных или малотравматичных способов диагностики. Наиболее перспективным для применения в педиатрической практике следует считать цитобиохимический метод оценки системы энергопродукции в лимфоцитах периферической крови – наиболее значительном пуле циркулирующих ядерных клеток, функции которых обеспечиваются их высоким энергетическим потенциалом [18].

Лимфоциты – это клетки, выполняющие не только специальные функции иммунной защиты, но и являющиеся элементами единой информационной системы, точно отражающей состояние организма и процесс его развития. Кроме того, лимфоциты, будучи мигрирующими клетками, способны отражать изменения во всех клеточных популяциях организма [8]. Ряд авторов относит лимфоциты периферической крови к «энзиматическому зеркалу тканей» [9, 11].

Цитохимический метод оценки системы энергопродукции в лимфоцитах периферической крови отличается сравнительной простотой, требует анализа всего нескольких капель крови и позволяет изучить активность ферментов в естественном клеточном окружении. Метод основан на восстановлении тетразолиевых красителей митохондриальными ферментами с образованием окрашенных гранул формазана, по количеству или площади которых судят об активности фермента [9, 11, 14, 16].

Следует отметить, что выявлена достоверная корреляция параметров лимфоцитарных гранул и показателей теста на «рванные» красные волокна в биоптатах скелетных мышц [14, 15] у больных с разными формами митохондриальной недостаточности.

Установлена зависимость активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов от распространенности воспалительного процесса в легких, периода, течения пневмонии у детей первого года жизни [13]. Так, развитие двусторонней осложненной пневмонии сопровождалось нарушением биоэнергетических процессов на уровне клетки в виде снижения активности сукцинатдегидрогеназы СДГ до  $7,02 \pm 0,64$  г/кл. (в контроле  $13,80 \pm 0,28$  г/кл.),  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы  $\alpha$ -ГФДГ до  $3,78 \pm 0,54$  г/кл. (в контроле  $6,50 \pm 0,24$  г/кл.), глутаматдегидрогеназы ГДГ до  $3,58 \pm 0,39$  г/кл. (в контроле  $8,50 \pm 0,20$  г/кл.), лактатдегидрогеназы ЛДГ до  $8,59 \pm 0,54$  г/кл. (в контроле  $11,70 \pm 0,26$  г/кл.) в первые сутки после поступления и компенсаторным увеличением  $\alpha$ -ГФДГ до  $7,79 \pm 0,44$  г/кл. на 3-5-е сутки терапии. Таким образом, активность фермента  $\alpha$ -ГФДГ возрастала более чем в 2 раза от исходного уровня, что является компенсаторным биохимическим механизмом, так называемым калоригенным шунтом, который обеспечивает субстратом митохондриальную цепь переносчиков.

У детей с односторонней пневмонией и выраженным бронхообструктивным синдромом, дыхательной недостаточностью вентиляционного типа в первые сутки после поступления отмечались умеренное снижение активности СДГ до  $11,22 \pm 0,50$  г/кл.,  $\alpha$ -ГФДГ до  $4,46 \pm 0,40$  г/кл., ГДГ до  $5,13 \pm 0,54$  г/кл. и повышение

активности ЛДГ до  $16,7 \pm 0,5$  г/кл. Интересно, что наиболее высокие показатели ЛДГ были характерны для волнообразного и резистентного к терапии обструктивного синдрома. На 3-5-е сутки после поступления отмечалось умеренное повышение активности СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ, свидетельствующее об активации аэробных путей энергетического обмена [13].

Аналогичные данные о снижении клеточного энергообеспечения при внутрибольничной пневмонии были получены в первые сутки поступления в стационар у детей более старшей возрастной группы (в возрасте от 1 года и старше) [7]. В сравнении с группой «контроль» у детей с пневмонией выявлено снижение уровня активности СДГ и отношения СДГ/ $\alpha$ -ГФДГ, что указывало на несоответствие энергопотребности клетки и энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Кроме того, обнаружено увеличение разнородности лимфоцитов по активности СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ, что указывало на несоответствие энергопотребности клетки и энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Кроме того, обнаружено увеличение разнородности лимфоцитов по активности СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ (коэффициент вариации составлял, соответственно,  $26,11 \pm 1,5$  и  $28,58 \pm 1,44$ ), что характерно для гипоксических состояний. Увеличение уровня ЛДГ в 1,8 раза и соотношения ЛДГ/ $\alpha$ -ГФДГ в 1,7 раз свидетельствовало о том, что обеспечение энергией клеток при внебольничной пневмонии происходило за счет компенсаторного повышения малоэффективного анаэробного пути получения энергии.

Таким образом, в патогенезе внутрибольничной пневмонии у детей важную роль играет нарушение клеточной энергетики, в пользу чего свидетельствует ряд биохимических и морфофункциональных характеристик цитоэнергетического статуса. Вышесказанное указывает на необходимость создания алгоритмов диагностики митохондриальной дисфункции и рационального применения энерготропной терапии при внебольничной пневмонии у детей.

### *Литература*

1. Аверченко Е.А., Кавок Н.С., Степаненко А.М. и др. Оценка митохондриального потенциала изолированных гепатоцитов при изменении окислительного статуса // *Биофиз. вестник (Украина)*. – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 49-56.
2. Вахитов Х.М. Метаболические нарушения при необструктивных бронхитах и внебольничных пневмониях у детей и возможности их коррекции: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2009. – 50 с.
3. Гармаева В.В. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2007. – Т. 5, № 5. – С. 21-26.
4. Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Ефимов Е.И., и др. Внебольничные пневмонии: классификация, патогенез, этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика на современном этапе. Аналитический обзор. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М. – 2013. – 65 с.
5. Кашуро В.А., Сабуров В.Б., Башарин В.А. и др. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии // *Биомедицинский журнал*. – 2010. – Т. 11. – С. 611-634.
6. Леонтьева И.В., Николаева Е.А., Алимина Е.Г. и др. Клиническое значение оценки показателей карнитинового обмена при кардиомиопатиях у детей // *Практика педиатра*. – 2012. – С. 74-79.
7. Ли Л.А., Лебедько О.А., Ефименко М.В. и др. Мембранный потенциал митохондрий лимфоцитов и биогенез активных форм кислорода в периферической крови у детей с внебольничной пневмонией // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2014. – № 3. – С. 47-50.
8. Накостенко Т.Н., Ключников С.О., Сухоруков В.С. Коррекция нарушений вегетативного гомео-

- стаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2007. – № 1. – С. 28-30.
9. Нарциссов Р.П. Анализ изображения клетки – следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии // Педиатрия. – 1998. – № 4. – С. 101-105.
  10. Овсепян Л.М., Казарян Г.С., Захарян Г.В. Роль активных форм кислорода в митохондриях // Медицинская наука Армении НАН РА. – 2009. – № 2. – С. 3-10.
  11. Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н. и др. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии. – М., 2005. – 74 с.
  12. Рылова Н.В., Биктимирова А.А. Особенности энергообмена у юных спортсменов // Практическая медицина. – 2013. – № 6 (75). – С. 30-34.
  13. Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю., Сухоруков В.С. Энергодефицитные состояния как фактор риска осложненного течения пневмоний у детей первого года жизни // Здоровье ребенка. – № 5 (20). – 2009. <http://www.mif-ua.com/archive/article/11323>.
  14. Сухоруков В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей. – М.: Медицина, 2000. – 80 с.
  15. Сухоруков В.С. Способ оценки степени тканевой адаптации к функциональной недостаточности органов и систем с помощью определения феномена компенсаторной пролиферации митохондрий в клетках соответствующих тканей (патент РФ № 2357247) Опубликовано 27.05.2009 Бюл. № 15.
  16. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 4. – С. 11-21.
  17. Фильчак О.С., Кавок Н.С., Степаненко А.М. и др. Оценка трансмембранного потенциала митохондрий одиночных гепатоцитов методом флуоресцентных зондов // Биофиз. вестник (Украина). – 2009. – Т. 23, № 2. – С. 140-147.
  18. Фрелих Г.А., Полмоеева Н.Ю., Васильев А.С. и др. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 3. – С. 7-13.
  19. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 1. – С. 3-9.
  20. Шабельникова Е.И. Морфофункциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 26 с.
  21. Baker M.J., Palmer C.S., Stojanovski D. Mitochondrial protein quality control in health and disease // Br. J. Pharmacol. 2014. – Vol. 171, № 8. – P. 1870-1889.
  22. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // Biochemical Journal. – 2011. – Vol. 435. – P. 297-312.
  23. Cemek M., Caksen H., Bayiroğlu F., et al. Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia // Cell Biochem. Funct. – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 269-273.
  24. Chaban Y., Boekema E.J., Dudkina N.V. Structures of mitochondrial oxidative phosphorylation supercomplexes and mechanisms for their stabilization // Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – Vol. 1837, № 4. – P. 418-426.
  25. Cheng W.Y., Tong H., Miller E.W., et al. An integrated imaging approach to the study of oxidative stress generation by mitochondrial dysfunction in living cells // Environ. Health Perspect. – 2010. – Vol. 118, № 7. – P. 902-908.
  26. Dominy J.E., Puigserver P. Mitochondrial biogenesis through activation of nuclear signaling proteins // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2013. – Jul. 1; 5 (7). pii: a015008. doi: 10.1101/cshperspect.a015008.
  27. Friedman J.R., Nunnari J. Mitochondrial form and function // Nature. – 2014. – Vol. 505, № 7483. – P. 335-343.
  28. Hill B.G. Recent advances in mitochondrial research // Circ. Res. – 2013. – Vol. 113, № 12. – P. 107-110.
  29. Iroh Tam P.Y. Approach to common bacterial infections: community-acquired Pneumonia // Pediatr. Clin. North Am. – 2013. – Vol. 60, № 2. – P. 437-453.
  30. Klepetko W., Lohninger A., Wisser W., et al. Pulmonary surfactant in bronchoalveolar lavage after canine lung transplantation: effect of L-carnitine application // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1990. Vol. 99, № 6. – P. 1048-1058.
  31. Kuzmenko A., Atkinson G.C., Levitskii S., et al. Mitochondrial translation initiation machinery: conservation and diversification // Biochimie. – 2014. – Vol. 100. – P. 132-140.
  32. Kuzmenko A.V., Levitskii S.A., Vinogradova E.N., et al. Protein biosynthesis in mitochondria // Biochemistry (Mosc). – 2013. – Vol. 78, № 8. – P. 855-866.
  33. Lemasters J.J. Imaging of mitochondrial polarization and depolarization with cationic fluorophores / ed. by L.A. Pon, E.A. Schon // Mitochondria, 2nd edition (Methods in cell biology). – 2007. – Vol. 80. – P. 283, 295.
  34. Ly J.D., Grubb D.R., Lawen A. The mitochondrial membrane potential ( $\Delta\psi_m$ ) in apoptosis; an update // Apoptosis. – 2003. – Vol. 8. – P. 115-128.
  35. Mailloux R.J., Jin X., Willmore W.G. Redox regulation of mitochondrial function with emphasis on cysteine oxidation reactions // Redox Biol. – 2013. – Vol. 19, № 2. P. 123-139.
  36. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // Anti-oxid Redox Signal. – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1126-1167.
  37. Perelman A., Wachtel C., Cohen M., et al. JC-1: alternative excitation wavelengths facilitate mitochondrial membrane potential cytometry // Cell Death Dis. – 2012. – Nov. 22; 3:e430. doi: 10.1038/cddis.2012.171.
  38. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases // Indian J Clin. Biochem. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 11-26.
  39. Roy M.J., Vom A., Czabotar P.E., et al. Cell death and the mitochondria: therapeutic targeting of the BCL-2 family-driven pathway // Br. J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 171, № 8. – P. 1973-1987.
  40. Ryter S.W., Choi A.M. Autophagy in lung disease pathogenesis and therapeutics // Redox Biol. – 2015. – Vol. 4. – P. 215-225.
  41. Sakhrani N.M., Padh H. Organelle targeting: third level of drug targeting // Drug Des. Devel. Ther. – 2013. – Vol. 7. – P. 585-599.

42. Schumacker P.T., Gillespie M.N., Nakahira K., et al. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 11. – P. 962-974.
43. Tan A.S., Baty J.W., Dong L.F., et al. Mitochondrial genome acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA // *Cell Metab.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 81-94.
44. Tao M., You C.P., Zhao R.R., et al. Animal mitochondria: evolution, function, and disease // *Curr. Mol. Med.* – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 115-124.
45. Tatsuta T., Scharwey M., Langer T. Mitochondrial lipid trafficking // *Trends Cell Biol.* – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 44-52.
46. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, № 35. – P. 5507-5509.
47. Wang L.J., Mu S.C., Lin C.H., et al. Fatal community-acquired pneumonia: 18 years in a medical center // *Pediatr. Neonatol.* – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 22-27.

### Literature

1. Averchenko E.A., Kavok N.S., Stepanenko A.M., et al. Evaluation of mitochondrial potential of isolated hepatocytes when changing the oxidative status // *Biophysical News (Ukraine)*. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 49-56.
2. Vahitov H.M. Metabolic disorders in non-obstructive bronchitis and community-acquired pneumonia in children and possibility of their correction: synopsis of thesis MD. – M., 2009. – 50 p.
3. Garmayeva V.V. Features of biosynthesis, metabolism and function of carnitine in the body of the fetus and newborn // *Russian News Perinatology and pediatrics*. – 2007. – Vol. 5, № 5. – P. 21-26.
4. Eghlova E.B., Demina U.V., Efimov E.I., et al. Community-acquired pneumonia: classification, pathogenesis, etiology, epidemiology, laboratory diagnostics at the present stage. Analytical review. Federal service for surveillance in consumer rights protection and human welfare. – M., 2013. – P. 65.
5. Kashuro V.A., Saburov V.B., Basharin V.A., et al. Some mechanisms of infringement of bioenergy and optimization approaches to their pharmacotherapy // *Biomedical Journal*. – 2010. – Vol. 11. – P. 611-634.
6. Leontieva I.V., Nikolaeva E.A., Alimina E.G., et al. Clinical significance assessment indicators of carnitine metabolism in children with cardiomyopathy // *Pediatric practice*. – 2012. – October. – P. 74-79.
7. Li L.A., Lebed'ko O.A., Efimenko M.V., et al. Mitochondrial membrane potential of lymphocytes and biogenesis of reactive oxygen species in peripheral blood in children with community-acquired pneumonia // *Far East Medical J.* – 2014. – № 3. – P. 47-50.
8. Nakostenko T.N., Kluchnikov S.O., Sukhorukov V.S. Correction of violations of the vegetative homeostasis and intracellular energy transfer in sickly children // *Bull. Pediatric Pharmacology and Nutrition*. – 2007. – № 1. – P. 28-30.
9. Narcisov R.V. Image analysis cell – the next stage of clinical development cytochemistry in pediatrics // *Pediatrics*. – 1998. – № 4. – P. 101-105.
10. Ovsepyan L.M., Kazaryan G.S., Zakharyan G.V. The role of reactive oxygen species in mitochondria // *Medical Sciences of Armenia National Academy of Sciences*. – 2009. – № 2. – P. 3-10.
11. Petrichuk S.V., Shishchenko V.M., Duchova Z.N., et al. Diagnostic and prognostic value of clinical cytochemistry. – M., 2005. – 74 p.
12. Rylova N.V., Biktimirova A.A. Features of energy in young athletes // *Practice of medicine*. – 2013. – № 6 (75). – P. 30-34.
13. Senatorova A.S., Kondratova I.Y., Sukhorukov V.S. Energy-deficient state as a risk factor of complicated pneumonia in infants // *Child Health*. – 2009. – № 5 (20). – <http://www.mif-ua.com/archive/article/11323>.
14. Sukhorukov V.S. Violation of cellular energy exchange in children. – M.: Medicine, 2000. – 80 p.
15. Sukhorukov V.S. A method of estimating the degree of tissue adaptation to functional impairment of organs and systems by defining the phenomenon of compensatory proliferation of mitochondria in the corresponding tissues (Patent RU N 2357247) Post. 27.05.2009 Bull. № 15.
16. Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Current diagnosis of mitochondrial disease in children // *Russian News Perinatology and pediatrics*. – 2007. – № 4. – P. 11-21.
17. Filchak O.S., Kavok N.S., Stepanenko A.M., et al. Evaluation of mitochondrial transmembrane potential of single hepatocytes by fluorescent probes // *Biophysical News (Ukraine)*. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 140-147.
18. Frehlich G.A., Polomeeva N.Y., Vasiliev A.S., et al. Udu V.V. Modern methods of estimation of the functional state of mitochondria // *Siberian medical J.* – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 7-13.
19. Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S. Actual problems and prospects of development of diagnostic technologies in pediatrics // *Russian News Perinatology and pediatrics*. – 2006. – № 1. – P. 3-9.
20. Shabelnikova E.I. Morphological and functional characteristics of mitochondria of lymphocytes in children with various forms of cell energy deficiency: synopsis of thesis Candidate of Medical Sciences. – M., 2005. – 26 p.
21. Baker M.J., Palmer C.S., Stojanovski D. Mitochondrial protein quality control in health and disease // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 171, № 8. – P. 1870-1889.
22. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // *Biochemical Journal*. – 2011. – Vol. 435. – P. 297-312.
23. Cemek M., Caksen H., Bayiroğlu F., et al. Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia // *Cell Biochem. Funct.* – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 269-273.
24. Chaban Y., Boekema E.J., Dudkina N.V. Structures of mitochondrial oxidative phosphorylation supercomplexes and mechanisms for their stabilization // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – Vol. 1837, № 4. – P. 418-426.

25. Cheng W.Y., Tong H., Miller E.W., et al. An integrated imaging approach to the study of oxidative stress generation by mitochondrial dysfunction in living cells // *Environ. Health Perspect.* – 2010. – Vol. 118, № 7. – P. 902-908.
26. Dominy J.E., Puigserver P. Mitochondrial biogenesis through activation of nuclear signaling proteins // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2013. Jul 1;5 (7). – pii: a015008. doi: 10.1101/cshperspect.a015008.
27. Friedman J.R., Nunnari J. Mitochondrial form and function // *Nature.* – 2014. – Vol. 505, № 7483. – P. 335-343.
28. Hill B.G. Recent advances in mitochondrial research // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113, № 12. – P. 107-110.
29. Iroh Tam P.Y. Approach to common bacterial infections: community-acquired Pneumonia // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 60, № 2. – P. 437-453.
30. Klepetko W., Lohninger A., Wisser W., et al. Pulmonary surfactant in bronchoalveolar lavage after canine lung transplantation: effect of L-carnitine application // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1990. – Vol. 99, № 6. – P. 1048-1058.
31. Kuzmenko A., Atkinson G.C., Levitskii S., et al. Mitochondrial translation initiation machinery: conservation and diversification // *Biochimie.* – 2014. Vol. 100. – P. 132-140.
32. Kuzmenko A.V., Levitskii S.A., Vinogradova E.N., et al. Protein biosynthesis in mitochondria // *Biochemistry (Mosc.)*. – 2013. – Vol. 78, № 8. – P. 855-866.
33. Lemasters J.J. Imaging of mitochondrial polarization and depolarization with cationic fluorophores // *Mitochondria, 2nd edition (Methods in cell biology)* / ed. by L.A. Pon, E.A. Schon. – 2007. – Vol. 80. – P. 283, 295.
34. Ly J.D., Grubb D.R., Lawen A. The mitochondrial membrane potential ( $\Delta\psi_m$ ) in apoptosis; an update // *Apoptosis.* – 2003. – Vol. 8. P. 115-128.
35. Mailloux R.J., Jin X., Willmore W.G. Redox regulation of mitochondrial function with emphasis on cysteine oxidation reactions // *Redox Biol.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 123-139.
36. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // *Antioxid Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1126-1167.
37. Perelman A., Wachtel C., Cohen M., et al. JC-1: alternative excitation wavelengths facilitate mitochondrial membrane potential cytometry // *Cell Death Dis.* – 2012. – Nov. 22; 3:e430. – doi: 10.1038/cddis.2012.171.
38. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 11-26.
39. Roy M.J., Vom A., Czabotar P.E., et al. Cell death and the mitochondria: therapeutic targeting of the BCL-2 family-driven pathway // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 171, № 8. – P. 1973-1987.
40. Ryter S.W., Choi A.M. Autophagy in lung disease pathogenesis and therapeutics // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 215-225.
41. Sakhrani N.M., Padh H. Organelle targeting: third level of drug targeting // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2013. – Vol. 7. – P. 585-599.
42. Schumacker P.T., Gillespie M.N., Nakahira K., et al. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 11. – P. 962-974.
43. Tan A.S., Baty J.W., Dong L.F., et al. Mitochondrial genome acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA // *Cell. Metab.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 81-94.
44. Tao M., You C.P., Zhao R.R., et al. Animal mitochondria: evolution, function, and disease // *Curr. Mol. Med.* – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 115-124.
45. Tatsuta T., Scharwey M., Langer T. Mitochondrial lipid trafficking // *Trends Cell Biol.* – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 44-52.
46. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, № 35. – P. 5507-5509.
47. Wang L.J., Mu S.C., Lin C.H., et al. Fatal community-acquired pneumonia: 18 years in a medical center // *Pediatr. Neonatol.* – 2013. – Vol. 54, N 1. – P. 22- 27.

**Координаты для связи с авторами:** Ли Людмила Алексеевна – очный аспирант ХФ ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: mila\_kozlova@mail.ru; Лебедько Ольга Антоновна – д-р мед. наук, зав. лабораторией комплексных методов исследования перинатальной и бронхолегочной патологии ХФ ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ДВГМУ; Козлов Владимир Кириллович – д-р мед. наук, член-корр. РАН, директор ХФ ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД.

