

И.И. Балаболкин, Е.Ю. Капустина, Т.Д. Измайлова, О.В. Курбатова, Л.В. Мирошкина,  
И.В. Самохина, З.Н. Духова, Г.Ф. Семенова, С.В. Петричук

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

### **Metabolic activity of major and minor subsets of lymphocytes in children with atopic dermatitis**

FSBI "Scientific Centre of Children Health" under the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

#### **Аннотация**

---

---

Распространенность атопического дерматита возросла за последние тридцать лет и составляет, по мнению разных авторов, 10-20% в

---

структуре детского населения разных стран [1-5]. Хроническое воспаление кожи возникает в результате предрасположенности иммунной систе-

мы к развитию аллергической реакции, запускаемой как atopическими, так и неatopическими механизмами [4, 6]. В настоящее время не вызывает сомнений факт участия в аллергическом иммунном ответе Т-хелперов 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов, пролиферация которых ведет к формированию аллергических реакций немедленного и замедленного типов [7-10]. Сформулирована концепция, согласно которой патогенетическая роль регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg) не менее важна, чем роль дисбаланса Th1/Th2 лимфоцитов; показано, что T-reg лимфоциты путем подавления Th2-опосредованного ответа могут препятствовать развитию аллергического процесса [11,12].

Дифференцировка T-reg лимфоцитов происходит под воздействием TGF- $\beta$ , однако при очень низкой концентрации этого цитокина возможно переключение дифференцировки Т-хелперов с развитием клона Th17-лимфоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины семейства IL-17 [13]. Функцией этих клеток является защита от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться Т-хелперами 1 и 2-го типов. В настоящее время накопилось много свидетельств об участии Th17-лимфоцитов в регуляции аутоиммунных заболеваний и формировании противоопухолевого иммунного ответа [13].

Количественное определение различных популяций лимфоцитов не позволяет, в полной мере, судить об их функциональном состоянии [13-15]. Ряд авторов указывают на высокую значимость метаболических механизмов реактивности клеток иммунной системы, которые, по их мнению, должны учитываться для оценки функционального состояния клеточного иммунитета [16-18]. Функциональная активация иммунокомпетентных клеток реализуется в условиях активации процессов энергообмена, т.е. при активации митохондриального аппарата клеток [6,4,17,18,19]. С точки зрения оценки состояния бионергетических процессов наибольший интерес представляет исследование митохондриальных дегидрогеназ [20-24]. Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) – основной фермент цикла Кребса и II этапа цепи переноса электронов – флавопротеид, прочно связанный с внутренней мембраной митохондрий. В цикле Кребса СДГ катализирует реакцию окисления янтарной кислоты в фумаровую, в дыхательной цепи СДГ участвует в переносе водорода от сукцината на убихинон. Полноценное функционирование СДГ в дыхательной цепи переноса элек-

тронов обеспечивает достаточную выработку основного источника метаболической энергии клетки в форме аденозинтрифосфата (АТФ). Никотинамидаденин-Н-дегидрогеназа (НАДН-Д) комплекс никотинамидаденин-зависимых дегидрогеназ (НАДН-цитохром С-редуктаза, липоилдегидрогеназа, хинонредуктаза), которые катализируют перенос водорода с НАДН-Д на флаavinмоноклеотид. Этот комплекс является I этапом дыхательной цепи, по которой осуществляется переход электронов от субстрата к кислороду, функционально связан с работой цикла Кребса.

Активация НАДН-зависимого окисления, сопровождается, как правило, увеличением образования АТФ. Эту стадию рассматривают, как первичную срочную неспецифическую компенсаторную реакцию энергетического аппарата на снижение доставки кислорода к клетке, в основе которой лежат такие же изменения, что и при рабочей гипоксии или гипоксии напряжения [26,27]. В норме активность НАДН-Д ниже активности СДГ примерно в 1,5 раза, в связи с этим соотношение СДГ/НАДН-Д также характеризует течение окислительных процессов в клетке, его снижение менее 1 является показателем митохондриальной дисфункции и отражает тяжесть состояния больного. Нарушение каталитической активности ферментов дыхательной цепи и, следовательно, нормального протекания процессов окислительного фосфорилирования приводит к неполному метаболизму кислорода и образованию большого количества активных форм кислорода (АФК) [25,26]. В настоящее время показано, что АФК непосредственно включаются в сигнальные пути клетки, оказывая значительное влияние на все биологические процессы, происходящие в физиологических и патологических условиях. Количественные характеристики АФК определяют их воздействие: незначительное повышение АФК приводит к гипоксической адаптации с помощью NIF1 $\alpha$ -опосредованной регуляции, умеренное увеличение концентрации АФК приводит к формированию воспалительного ответа, значительное превышение содержания АФК в клетке приводит к формированию пор в мембранах митохондрий, активации ATG-4 гена, с последующей аутофагией и апоптозом [10]. АФК вызывают выработку провоспалительных цитокинов в клетках иммунной системы посредством активации RIG-I-подобных рецепторов, митоген активируемых протеинкиназ и инфламмосом [17].

Таким образом, митохондриальная дисфункция лежит в основе широкого диапазона патологических процессов, в том числе нарушений врожденного иммунного ответа, и, следовательно, играет важную роль в развитии атопии [17, 27]. В то же время остается малоисследованным значение изменений метаболической активности популяций лимфоцитов в патогенезе атопического дерматита у детей.

**Цель исследования:** определить митохондриальную активность популяций лимфоцитов при атопическом дерматите у детей в периоде обострения, ремиссии на фоне патогенетической терапии.

Под наблюдением находилось 62 ребенка с атопическим дерматитом от 4 мес. до 16 лет 10 мес., средний возраст 10 лет 7 мес. В качестве группы сравнения обследовано 49 условно здоровых детей от 4-х до 17 лет, средний возраст 10 лет. Тяжелое течение атопического дерматита наблюдалось у 24 больных, среднетяжелое у 22 пациентов, легкое у 16 детей. Распространенная форма атопического дерматита имела место у 41, локализованная – у 21. Наружное лечение пимекролимусом 1% (элиделом) получали 19 детей. Из них у 16, воспалительный процесс на коже носил распространенный характер, у 3 – локализованный. У 4 детей имела место эритемато-сквамозная морфологическая форма атопического дерматита, у 3 – эритемато-сквамозная с лихенификацией, у 1 – лихиноидная форма. Продолжительность лечения пимекролимусом 1% составляла 14-30 дней. Интенсивность воспалительного процесса на коже оценивали определением индекса SCORAD до начала лечения и через 10 дней терапии.

Всем детям было проведено определение активности митохондриальных дегидрогеназ (СДГ, НАДН-Д) методом количественного цитохимического анализа с использованием цитоморфоденситометрии. Цитоморфоденситометрический анализ проводился с помощью АПК «ВидеоТест», программа «Морфология 5.2». При оценке активности фермента определяли число очагов ферментативной реакции (n), оптическую плотность очагов ферментативной реакции (o), интегральную оптическую плотность (и.о.п.), которая характеризует общую активность фермента [23].

Исследование активности СДГ в основных и малых популяциях лимфоцитов проводили у детей старше 10 лет иммуноцитохимическим

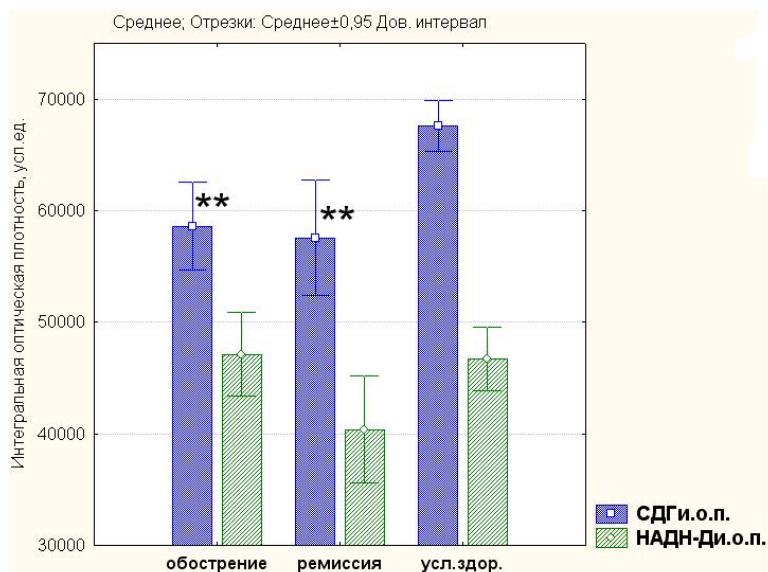
методом на проточном лазерном цитофлуориметре CИТОMICS FC500 (Beckman Coulter) [29]. Активность СДГ определяли в следующих популяциях лимфоцитов: CD3+CD45+ (Т-лимфоциты), CD3-CD19+CD45+ (В-лимфоциты), CD3-CD16+CD56+CD45+ (NK-клетки), CD3+CD4+CD45+ (Т-хелперы), CD3+CD8+CD45+ (Т-цитотоксические), CD3+HLA-DR+CD45+ (активированные Т-лимфоциты), CD3+CD4+CD45+CD294+ (Th2-лимфоциты), CD3+CD4+CD25+CD127+ (активированные Т-хелперы), CD3+CD4+CD161+ (Th17-лимфоциты), CD3+CD4+CD25+CD127- (регуляторные Т-хелперы), CD3+CD16+CD56+CD45+ (NKT-клетки), CD3-CD19+CD5+ (B1-лимфоциты), CD3-CD19+CD5- (B2-лимфоциты).

Оценка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica 6.0, Microsoft Excel. Статистическую достоверность результатов между группами оценивали непараметрическим критерием Колмогорова-Смирнова.

При цитоморфоденситометрическом анализе активности митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом было выявлено достоверное снижение общей активности СДГ как в обострении, так и в ремиссии заболевания, на фоне нормальной активности НАДН-дегидрогеназы (рис.1). Цитохимический индекс СДГ/НАДН-Д в обострении АД был снижен по сравнению со здоровыми (атопический дерматит:  $1,24 \pm 0,04$ , условно здоровые:  $1,44 \pm 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), а в ремиссии АД соответствовал нормальным значениям.

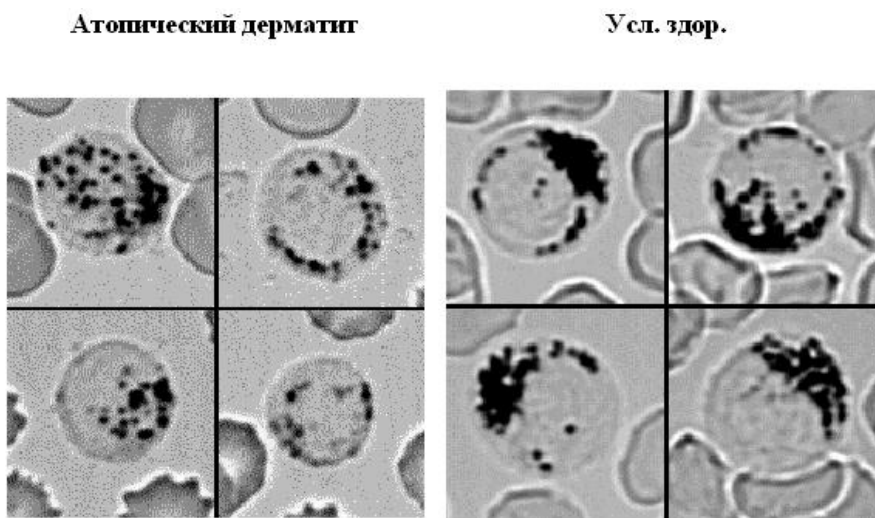
Анализ картины цитохимической реакции показал, что снижение общей активности СДГ происходит за счет достоверного уменьшения числа очагов ферментативной реакции (рис.2), при этом было получено, что у детей с атопическим дерматитом практически не выявлялись конгломераты очагов, образующиеся при кластеризации митохондрий и проявляющие наибольшую ферментативную активность у здоровых детей (рис.2).

Снижение количества очагов ферментативных реакций наблюдалось как в период обострения, так и в период ремиссии заболевания (рис.3). При обострении атопического дерматита количество очагов ферментативной реакции при выявлении активности СДГ (n) снижено на 17%, НАДН-Д - на 15% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой условно здоровых детей (рис.3). Ремис-



**Рис. 1. Интегральная оптическая плотность гранул при выявлении митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом и в группе условно здоровых.**

\*\*  $p < 0,001$  (критерий Колмогорова-Смирнова)

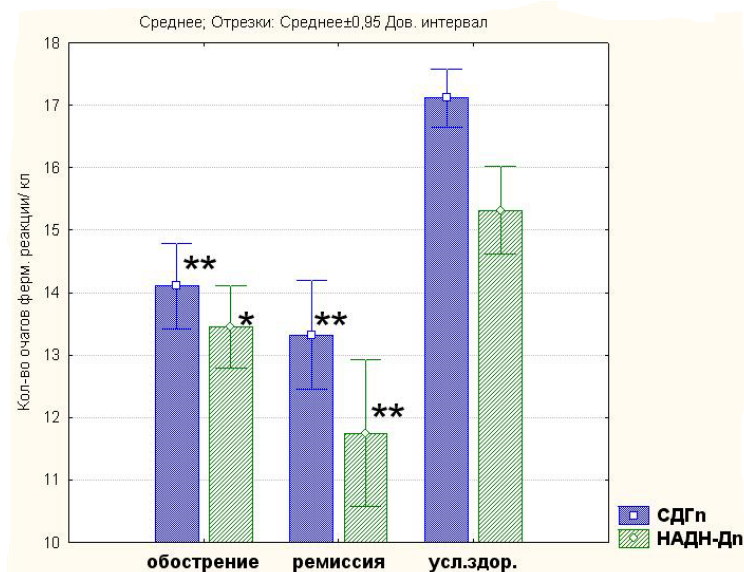


**Рис. 2 . Выявление активности СДГ в лимфоцитах количественным цитохимическим методом у пациентов с атопическим дерматитом и условно здоровых детей (микроскопическое изображение, увеличение 1000, темные гранулы – продукт ферментативной реакции)**

сия заболевания характеризовалась более выраженными изменениями ферментативной активности лимфоцитов – резкое уменьшение числа очагов ферментативной реакции – СДГ и НАДН-Д на 21% и 23% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Одновременно со снижением количества очагов ферментативной реакции отмечалось повышение их оптической плотности (о), сви-

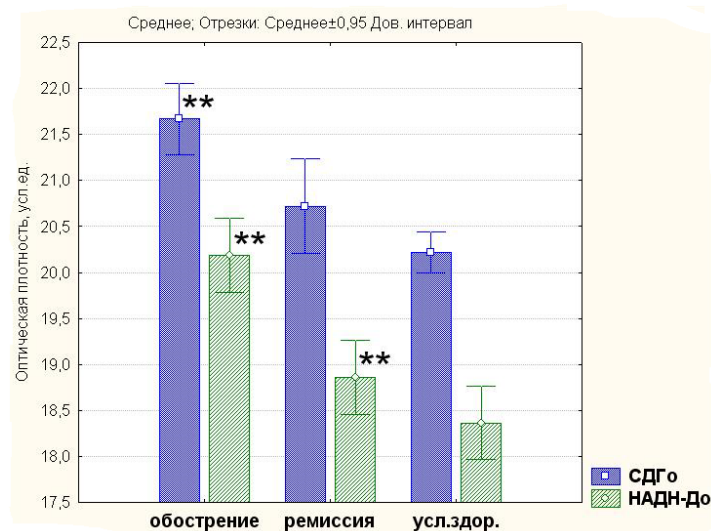
детельствующее об интенсификации работы ферментов (как СДГ, так и НАДН-Д) на 10-30% по сравнению с нормой. Повышение оптической плотности в большей степени выражено в период обострения атопического дерматита, что может рассматриваться как компенсаторная реакция на снижение количества активных митохондрий (рис.4).



**Рис. 3. Число гранул (количество очагов ферментной реакции) лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом и условно здоровых.**

\*  $p < 0,05$  (критерий Колмогорова-Смирнова)

\*\*  $p < 0,001$  (критерий Колмогорова-Смирнова)



**Рис. 4. Оптическая плотность гранул при выявлении митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом и условно здоровых.**

\*\*  $p < 0,001$  (критерий Колмогорова-Смирнова)

Таким образом, наиболее выраженные изменения энергетического обмена лимфоцитов были получены у пациентов с АД в период обострения заболевания. Для выявления степени вовлеченности различных популяций лимфоцитов в процесс аллергического воспаления было проведено иммуноцитохимическое исследование у детей с АД в стадии обострения. В ре-

зультате проведенного исследования были выявлены изменения в иммунном статусе пациентов с АД и выраженное снижение активности СДГ в популяциях лимфоцитов по сравнению со здоровыми детьми (табл.1).

Было получено достоверное увеличение общего количества Т-лимфоцитов (на 20%), активированных Т-лимфоцитов (на

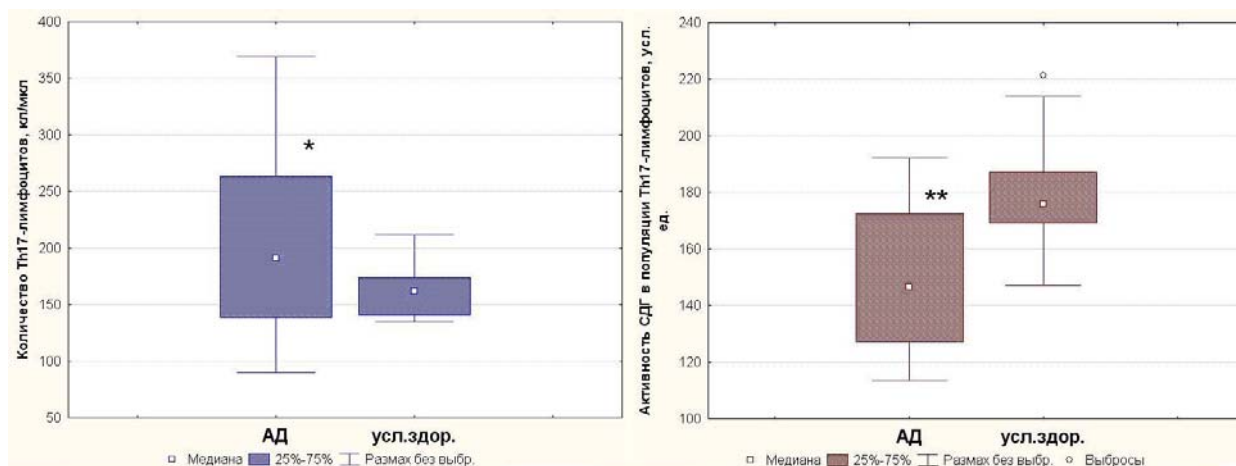
**Таблица 1. Количество клеток и активность СДГ популяций лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом в стадии обострения**

Популяции лимфоцитов		Дети с атопическим дерматитом М±s	Условно здоровые дети М±s	Критерий Колмогорова-Смирнова
Т-лимфоциты (CD3+CD45+)	Кл/мкл	1777,1 ± 537,4	1476,2 ± 478,2	p < 0.05
	Активность СДГ	136,9 ± 20,1	166,9 ± 14,9	p < 0.001
Т-хелперы (CD3+CD4+CD45+)	Кл/мкл	1108 ± 427	826 ± 241	p < 0.1
	Активность СДГ	128 ± 20	159 ± 16	p < 0.05
Th2-лимфоциты (CD3+CD4+CD45+CD294+)	Кл/мкл	19,6 ± 18	15,3 ± 11,5	p > 0.1
	Активность СДГ	149,4 ± 29	189,4 ± 24	p < 0.01
Th17-лимфоциты (CD3+CD4+CD161+)	Кл/мкл	206,9 ± 84	156,3 ± 26,8	p < 0.05
	Активность СДГ	149,2 ± 26,4	179,1 ± 17,7	p < 0.01
Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+CD25+CD127+)	Кл/мкл	121 ± 67	92 ± 44	p < 0.05
	Активность СДГ	169 ± 27	191 ± 29	p < 0.05
Активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+CD45+)	Кл/мкл	250,7 ± 170	139 ± 95	p < 0.01
	Активность СДГ	135,2 ± 16	164,5 ± 19,7	p < 0.001
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+CD45+)	Кл/мкл	632,4 ± 196,9	562,5 ± 247,3	p > 0.1
	Активность СДГ	150,9 ± 23,1	178,7 ± 15,8	p < 0.001
Регуляторные Т-хелперы (CD3+CD4+CD25+CD127-)	Кл/мкл	106,8 ± 85	62,3 ± 23,6	p < 0.05
	Активность СДГ	127 ± 17	152 ± 18	p < 0.001
В-лимфоциты (CD3-CD19+CD45+)	Кл/мкл	365,9 ± 130,9	293,7 ± 106	p > 0.1
	Активность СДГ	66,1 ± 17,3	92,4 ± 19,8	p < 0.001
В1-лимфоциты (CD3-CD19+CD5+)	Кл/мкл	155,5 ± 86,6	116,8 ± 69,8	p > 0.1
	Активность СДГ	76,7 ± 18	113,1 ± 24,8	p < 0.001
В2-лимфоциты (CD3-CD19+CD5-)	Кл/мкл	210,4 ± 84,6	176,9 ± 61,2	p > 0.1
	Активность СДГ	60,5 ± 18,9	83,5 ± 21,2	p < 0.01
NK-клетки (CD3-CD16+CD56+CD45+)	Кл/мкл	264,7 ± 114	314,1 ± 165,9	p > 0.1
	Активность СДГ	138,5 ± 24,7	165,4 ± 21,3	p < 0.025
NKT-клетки (CD3+CD16+CD56+CD45+)	Кл/мкл	60,4 ± 30,5	48 ± 30,2	p > 0.1
	Активность СДГ	158,5 ± 27,5	184,7 ± 24,3	p < 0.1

80%), Т-хэлперов (на 15%), Th17-лимфоцитов (на 32%), активированных Т-хэлперов (на 31%) и (на 40%), при этом активность СДГ в Т-лимфоцитов была снижена на 15-20%. Максимальные изменения выявлены в

регуляторных Т- лимфоцитах и Th17-лимфоцитах (рис. 5).

Анализ популяций В-лимфоцитов не выявил увеличения количества клеток по сравнению с контрольной группой, при этом актив-



**Рис. 5. Количество Th17-лимфоцитов и активность СДГ в популяции Th17-лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом в период обострения и условно здоровых.**

\* $p < 0,05$  (критерий Колмогорова-Смирнова)

\*\*  $p < 0,001$  (критерий Колмогорова-Смирнова)

ность СДГ была снижена в среднем на 28% (в популяции В1-лимфоцитов на 32%, в популяции В2-лимфоцитов на 27%) (табл.1).

Количество НК-клеток и NKT-клеток также не отличалось от группы условно-здоровых детей, а активность СДГ в этих популяциях была снижена на 26% и 24% соответственно (табл.1).

В своем исследовании мы оценивали соотношение клинической эффективности и динамику митохондриальной активности иммуннокомпетентных клеток при проведении наружной терапии пимекролимусом 1%. Группе пациентов (19 детей) 1% пимекролимус наносился на пораженные участки кожи 2 раза в день. Кроме наружной терапии пимекролимусом, дети получали системную антигистаминную терапию цетиризином в возрастной дозировке.

До лечения и через 10 дней терапии производилась оценка поражения кожных покровов по шкале SCORAD (табл.2) и цитоморфоденситометрические исследования активности митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов.

В результате проведенного наружного лечения пимекролимусом 1% улучшение состояния кожи было отмечено у 17 (90%) детей. В среднем на 3-5 день терапии уменьшался кожный зуд. К 8-10 дню кожа очистилась полностью у 4 (21%) больных: у 1 ребенка с легким, у 2 со среднетяжелым и у 1 с тяжелым течением атопического дерматита. У 7 (31,6%) больных выраженность воспаления кожи к 10 дню наблюдения стала значительно меньше. У 6 (31,6%) пациен-

тов после лечения пимекролимусом 1% в течение 1 месяца воспалительные изменения кожи были почти полностью купированы.

У 2 детей с тяжелым течением атопического дерматита лечение пимекролимусом 1% было неэффективным. После отмены препарата у 5 (26,3%) наблюдалась клиническая ремиссия в течение 1 месяца. У 3 (15,8%) после отмены пимекролимуса 1% после погрешности в диете вновь наблюдалось обострение атопического дерматита, однако во всех этих случаях оно протекало легче.

Через 10 дней наружной терапии 1% пимекролимусом у детей с положительными результатами лечения отмечалось достоверное снижение оптической плотности очагов ферментативной реакции при выявлении СДГ ( $p < 0,05$ ) (рис.6), что соответствует переходу состояния обострения АД в состояние ремиссии.

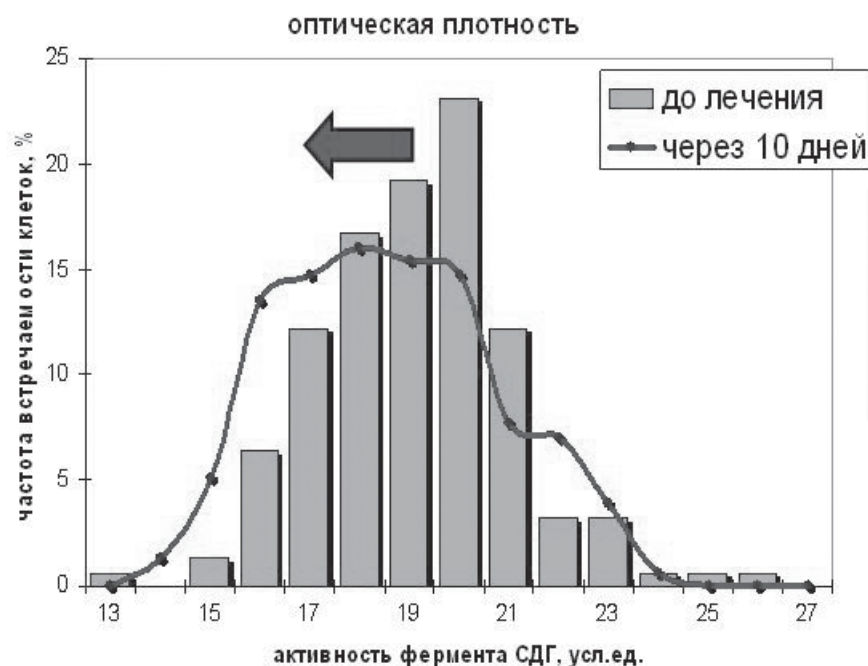
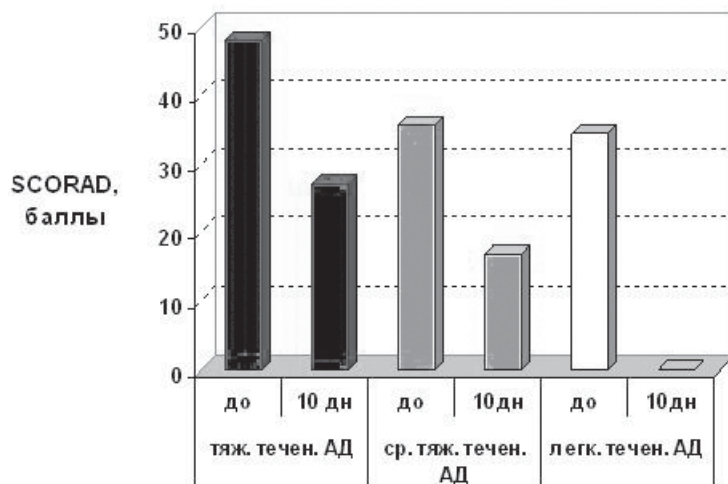
Лечение пимекролимусом 1% оказалось эффективным, как при легком, среднетяжелом течении, так и при тяжелом течении атопического дерматита (рис.6). В последнем случае его применение оказалось эффективным на фоне отмены терапии наружными глюкокортикостероидами. После проведенного курса лечения пимекролимусом 1% при последующих обострениях атопического дерматита отмечались менее выраженные симптомы атопического дерматита, чем при предыдущих.

Выявленные нами изменения митохондриальной активности в общей популяции лимфо-

**Таблица 2. Выраженность поражения кожи по индексу SCORAD у детей, получавших пимекролимус 1%**

Тяжесть течения АД	SCORAD(средние значения)	
	До лечения	Через 10 дней лечения
Тяжелое	48.1	27.2
Среднетяжелое	35.8	16.9
Легкое	34.5	0

**динамика состояния кожи у детей с АД, получавших пимекролимус 1%**



**Рис.6. Оценка по шкале SCORAD состояния кожи и динамика оптической плотности очагов ферментативной реакции СДГ у детей с atopическим дерматитом на фоне лечения пимекролимусом 1%**



цитов - уменьшение очагов ферментативной реакции с диффузным распределением этих очагов по клетке, отсутствие конгломератов (кластеров) очагов, коррелирует с данными, полученными нами при иммуноцитохимических исследованиях - снижение СДГ в популяциях Т-лимфоцитов, В-лимфоцитах и Nk-клетках. Наиболее информативным цитохимическим показателем, позволяющим дифференцировать состояния обострения и ремиссии на клеточном уровне является интенсивность ферментативной реакции (оптическая плотность) при выявлении активности СДГ. Повышение оптической плотности как СДГ, так и НАДН-Д, в большей степени выраженное в периоде обострения atopического дерматита, можно рассматривать, как компенсаторную реакцию на снижение количества активных митохондрий. Увеличение этого показателя может свидетельствовать о нестойкости ремиссии АД у обследованных больных. Выявленные признаки тканевой гипоксии в виде снижения активности СДГ при нормальной или увеличенной активности НАДН-Д и снижение индекса СДГ/НАДН-Д, свидетельствующие о наличии митохондриальной дисфункции, что требует проведения метаболической энерготропной коррекции у детей с АД [26, 30, 31]. Лечение пимекролимусом 1% обеспечивает клиническую ремиссию АД, длительность которой

зависит от степени тяжести заболевания и адекватной элиминации аллергенов. Отсутствие грубых изменений в метаболическом статусе лимфоцитов свидетельствуют о его топической противовоспалительной активности и отсутствии системного воздействия [32,33].

1. Течение atopического дерматита у детей сопровождается снижением активности СДГ в общей популяции лимфоцитов, как в обострении, так и в ремиссии заболевания. В обострении АД происходит увеличение интенсивности ферментативных реакций (оптической плотности) при выявлении СДГ на фоне уменьшения количества активных митохондрий.
2. Активность СДГ снижена в популяциях Т-, В-лимфоцитов и НК-клетках с компенсаторным увеличением абсолютного количества клеток в популяциях Т-лимфоцитов. В период обострения АД выявлено достоверное увеличение количества Th17-лимфоцитов, регуляторных Т-лимфоцитов на фоне снижения активности СДГ в них.
3. Клинические показатели эффективности наружной терапии пимекролимусом 1% сопровождаются нормализацией активности СДГ в общей популяции лимфоцитов.

1. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Минск, 1991, 240 с.
2. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Atopический дерматит у детей. М.: Медицина; 1999, 239 с.
3. Абелевич М.М. Некоторые проблемные вопросы в диагностике и лечении atopического дерматита у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии 2011; №2 (25) июнь: 13-22.
4. Караулов А.В. Сидоренко И.В., Захаржевская Т.В. и др. Пищевая аллергия и ее влияние на развитие и течение atopического дерматита у детей. Успехи клин. иммунол. 2001; Т.2: 97-108.
5. Kudryavtseva A.B. Balabolkin I.I. Severe atopic dermatitis in children 4-th Europaediatrics 2009; R 296: 339.
6. Виноградова Т.В., Зиборова Н.В., Пампура А.Н., Клейменова Н.В. Динамика изменений показателей функционального состояния иммунокомпетентных клеток при энерготропной терапии у детей с atopическими заболеваниями. Матер. Всероссийского конгресса "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии". М., 2002: 461-464.
7. Кудрявцева А.В. Современные аспекты патогенеза atopического дерматита у детей. Российский аллергологический журнал 2011; №5: 48-57.

8. Akdis M., Akdis C., Weigl L., Disch R., Blaser K. Skin-homing, CLA+ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern: IgG4 counter-regulation by CLA- memory T cells. J. Immunol. 1997; Vol.159: 9.
9. Jonathan M Spengel Immunology and treatment of atopic dermatitis. American Journal of Clinical Dermatology, 02/2008; 9(4): 233-44.
10. Li X, Fang P, Mai J, Choi ET, Wang H, Yang XF. Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers. J. Hematol Oncol. 2013 Feb 25; 6: 19.
11. Трошина В.В., Перцева А.Д. Субпопуляции Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе аллергии у детей: новое в привычном. Педиатрическая фармакология 2011; том 8 №6: 36-39.
12. Shi H.Z. et alRegulatory CD4+CD25+ T-lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma. Clin. Immunol. 2004; 113: 172-178.
13. Дьяченко П.А., Дьяченко А.Г. Роль Th17 – клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Вісник СумДУ. Серія Медицина 2010; №2: 14-22.
14. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тоголян Арег А., Черешнев В.А.. Основные и малые популяции лимфоцитов пе-

- риферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа). Медицинская иммунология 2009; Т.11, №2-3: 227-238.
15. Ковальчук Л.В. проблемы клинической иммунологии в свете новых представлений о врожденных и приобретенных компонентах иммунной системы. Russ. J. Immunol. 2007; Vol. 9 Suppl. 4: 17-26.
  16. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений. Руководство для врачей. Новосибирск: Издательство «Наука», 2009, 271 с.
  17. West A.P., Shadel G.S., Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. Nat. Rev. Immunol. 2011 Jun; 11(6): 389-402.
  18. Капустина Е.Ю., Писарева И.В., Балаболкин И.И., Петричук С.В. Применение различных ингаляционных форм фомотерола при бронхиальной астме у детей и его влияние на энергетический метаболизм лимфоцитов. Вопр. совр. педиатрии 2006; Т.5, № 1: 243-244.
  19. Lin R, Lacoste J, Nakhaei P, et al. Dissociation of a MAVS/IPS-1/VISA/CARDIF-IKKe molecular complex from the mitochondrial outer membrane by hepatitis C virus NS3-4A proteolytic cleavage. J Virol 2006; 80: 6072-6083. [PubMed: 16731946]
  20. Капустина Е.Ю., Балаболкин И.И., Петричук С.В. Биоэнергетическая активность популяций лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой. Аллергология и иммунология в педиатрии 2006; №2-3(9): 73.
  21. Измайлова Т.Д., Петричук С.В., Агейкин В.А., Кузнецова Е.Ю. Цитохимическая морфометрия лимфоцитов в оценке адаптации детей с перинатальным поражением ЦНС. Российский педиатрический журнал 2004; №4: 4-7
  22. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия, М. «Мир» 2000, 469 с.
  23. Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н. Писарева И.В. Морфоденситометрия клеток крови – новое направление диагностических и прогностических исследований у детей. Клиническая лабораторная диагностика 2004; №9: 40-46.
  24. Nunnari J., Suomalainen A., Mitochondria: in sickness and health., Cell 2012 Mar 16; 148(6): 1145-59.
  25. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; №4: 4-13.
  26. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции. Патогенез 2011; Т.9, №3: 4-14.
  27. Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю., Лапина Н.В. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии //www.medline.ru, том 11, фармакология, декабрь 2010.
  28. Pagliarini DJ, Rutter J. Hallmarks of a new era in mitochondrial biochemistry. Genes Dev. 2013 Dec 15; 27(24): 2615-27.
  29. Петричук С. В., Измайлова Т.Д., Радыгина Т.В. Способ измерения митохондриальной активности лимфоцитов. Патент РФ № 2302635/ 10.07.2007.
  30. Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н., Измайлова Т.Д., Семенова Г.Ф., Писарева И.В., Поляков С.Д., Корнеева И.Т. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии. М., 2005, 74 с.
  31. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: ИД «Медпрактика-М», 2011, 288 с.
  32. Короткий Н.Г., Тихомиров и др. Новые возможности наружной терапии тяжело протекающих форм atopического дерматита у детей. Педиатрическая фармакология 2011; том 8, №6: 96-102.
  33. Allen R, Davies T, et al. pharmacokinetics of SDZ ASM 981 Cream 1% in adults and children. Presented at the October 2000 meeting of the European Academy of dermatology and venerology, Geneva, Switzerland. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2000; №14: 523-525.

#### Сведения об авторах:

Иван Иванович Балаболкин, главный научный сотрудник, д.м.н., профессор, член корр. РАМН cito@list.ru +7 499 134 13 98 119991 Москва, Ломоносовский пр-т 2 стр.1 ФГБУ НЦЗД РАМН

Екатерина Юрьевна Капустина, научный сотрудник лаборатории цитохимии, к.м.н. cito@list.ru +7 499 134 13 98 119991 Москва, Ломоносовский пр-т 2 стр.1 ФГБУ НЦЗД РАМН

Татьяна Дмитриевна Измайлова, старший научный сотрудник лаборатории цитохимии, к.м.н. cito@list.ru +7 499 134 13 98 119991 Москва, Ломоносовский пр-т 2 стр.1 ФГБУ НЦЗД РАМН

Ольга Владимировна Курбатова, научный сотрудник лаборатории цитохимии, cito@list.ru +7 499 134 13 98 119991 Москва, Ломоносовский пр-т 2 стр.1 ФГБУ НЦЗД РАМН

Любовь Владимировна Мирошкина, младший научный сотрудник лаборатории цитохимии, cito@list.ru +7 499 134 13 98 119991 Москва, Ломоносовский пр-т 2 стр.1 ФГБУ НЦЗД РАМН

Ирина Валериевна Самохина, научный сотрудник лаборатории цитохимии, к.м.н. cito@list.ru +7 499 134 13 98 119991 Москва, Ломоносовский пр-т 2 стр.1 ФГБУ НЦЗД РАМН

Зоя Николаевна Духова, старший научный сотрудник лаборатории цитохимии, к.б.н. cito@list.ru +7 499 134 13 98 119991 Москва, Ломоносовский пр-т 2 стр.1 ФГБУ НЦЗД РАМН

Галина Федоровна Семенова, ведущий научный сотрудник лаборатории цитохимии, д.б.н. cito@list.ru +7 499 134 13 98 119991 Москва, Ломоносовский пр-т 2 стр.1 ФГБУ НЦЗД РАМН

Светлана Валентиновна Петричук, заведующая лабораторией цитохимии, д.б.н., профессор cito@list.ru +7 499 134 13 98 119991 Москва, Ломоносовский пр-т 2 стр.1 ФГБУ НЦЗД РАМН

Поступила 16.04.2014 г.