

ОСОБЕННОСТИ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ, СОПРОВОЖДАЕМЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ ПНЕВМОФИБРОЗА

**Евсеева Г.П.¹, Книжникова Е.В.¹, Супрун Е.Н.^{1,2}, Супрун С.В.¹,
Кудерова Н.И.¹, Пичугина С.В.¹, Полубарцева В.В.¹,
Евдокимова Т.С.¹, Лебедько О.А.¹**

¹ Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства – Хабаровский филиал
ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

² ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск, Россия

Резюме. Пневмофиброз является патологическим исходом воспаления легочной ткани и может выступать осложнением практически любого заболевания легких и бронхов. Мембранный потенциал митохондрий отражает функциональное состояние иммунокомпетентных клеток крови, влияющих на реализацию хронического воспалительного процесса. Целью данной работы явилось изучение особенностей мембранного потенциала митохондрий (МПМ) иммунокомпетентных клеток крови у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), сопровождаемыми явлениями пневмофиброза.

Проведено обследование 79 детей с ХНЗЛ с явлениями очагового пневмофиброза. Структура пациентов включала в себя детей с врожденными пороками развития легких (43%), исходами бронхолегочной дисплазии (41%), хроническим бронхитом (10%), постпневмоническим пневмофиброзом (6%). Средний возраст детей составил $6,5 \pm 1,2$ лет, из них мальчиков – 43 (54%), девочек – 36 (46%). В группу сравнения вошли 46 детей с ХНЗЛ без явлений пневмофиброза, группу контроля составили 30 практически здоровых детей. Исследование содержания клеток со сниженным МПМ в популяции лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов периферической крови проводили на цитометре BD FACS Calibur (США) в программе Cell Quest Pro с использованием красителя JC-1 (Becton Dickinson, США).

Адрес для переписки:

Супрун Евгений Николаевич
Научно-исследовательский институт охраны
материнства и детства
680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49/1.
Тел.: 8 (914) 772-76-85.
Факс: 8 (4212) 70-05-91.
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

Address for correspondence:

Suprun Evgeniy N.
Research Institute of Maternity and Childhood Protection
680022, Russian Federation, Khabarovsk,
Voronezhskaya str., 49/1.
Phone: 7 (914) 772-76-85.
Fax: 7 (4212) 70-05-91.
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

Образец цитирования:

Г.П. Евсеева, Е.В. Книжникова, Е.Н. Супрун,
С.В. Супрун, Н.И. Кудерова, С.В. Пичугина,
В.В. Полубарцева, Т.С. Евдокимова, О.А. Лебедько
«Особенности мембранного потенциала митохондрий
иммунокомпетентных клеток крови у детей с
хроническими неспецифическими заболеваниями легких,
сопровождаемыми явлениями пневмофиброза» //
Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 187-194.
doi: 10.15789/1563-0625-FOM-2119

© Евсеева Г.П. и соавт., 2022

For citation:

G.P. Evseeva, E.V. Knizhnikova, E.N. Suprun, S.V. Suprun,
N.I. Kuderova, S.V. Pichugina, V.V. Polubentseva,
T.S. Evdokimova, O.A. Lebedko "Features of mitochondrial
membrane potential of immunocompetent blood cells in
children with chronic nonspecific lung diseases accompanied
by pneumofibrosis", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 1,
pp. 187-194. doi: 10.15789/1563-0625-FOM-2119
DOI: 10.15789/1563-0625-FOM-2119

Доля лимфоцитов со сниженным МПМ у пациентов с ХНЗЛ не имела различий у детей основной и группы сравнения и превышала в 1,7 раза показатели группы контроля ($p < 0,001$). Сниженный МПМ гранулоцитов у детей с пневмофиброзом выявлялся в 1,9 раза чаще, чем у детей с ХНЗЛ без фиброза ($p < 0,05$) и 3,4 раза чаще, чем у детей контрольной группы ($p < 0,001$). Моноциты со сниженным МПМ у детей с пневмофиброзом выявлялись в 2 раза чаще, чем у детей с ХНЗЛ без фиброза ($p < 0,05$) и в 7,3 раза чаще по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), изменения были более выражены у детей в период обострения заболевания. Выявленные особенности свидетельствуют о снижении уровня метаболической активности клеток, что может являться иммунопатогенетической основой для развития пневмофиброза.

Ключевые слова: ХНЗЛ, фиброз, мембранный потенциал митохондрий, иммунокомпетентные клетки крови

FEATURES OF MITOCHONDRIAL MEMBRANE POTENTIAL OF IMMUNOCOMPETENT BLOOD CELLS IN CHILDREN WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES ACCOMPANIED BY PNEUMOFIBROSIS

Evseeva G.P.^a, Knizhnikova E.V.^a, Suprun E.N.^{a, b}, Suprun S.V.^a,
Kuderova N.I.^a, Pichugina S.V.^a, Polubentseva V.V.^a, Evdokimova T.S.^a,
Lebedko O.A.^a

^a *Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation*

^b *Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation*

Abstract. Pneumofibrosis is a pathological outcome of pulmonary tissue inflammation. It can complicate any lung and bronchial disorder. The mitochondrial membrane potential reflects functional state of immunocompetent blood cells that influence progression of a chronic inflammatory process. The aim of this work was to study the features of mitochondrial membrane potential (MMP) of immunocompetent blood cells in children with chronic nonspecific lung diseases (CNPД), accompanied by pneumofibrosis. We have examined 79 children with CNPD manifesting with symptoms of focal pneumofibrosis. The group of patients included children with congenital lung malformations (43%), consequences of bronchopulmonary dysplasia (41%), chronic bronchitis (10%), post-pneumonic pulmonary fibrosis (6%). The average age of children was 6.5 ± 1.2 years, including 43 boys (54%) and 36 girls (46%). The comparison group included 46 children with COPD without signs of pulmonary fibrosis, the control group consisted of 30 apparently healthy children. The contents of cells with reduced MMP among lymphocytes, monocytes, and granulocytes in peripheral blood was determined with JC-1 dye, using the BD FACSCalibur instrument and Cell Quest Pro software (Becton Dickinson, USA). The proportion of lymphocytes with reduced MMP in patients with COPD was similar in the children of the main and comparison group, exceeding the indexes of the control group by 1.7 times ($p < 0.001$). Decreased MMP of granulocytes in children with pneumofibrosis was detected 1.9 times more often than in children with fibrosis-free CNPD cases ($p < 0.05$), and 3.4 times more common than in children from the control group ($p < 0.001$). Monocytes with reduced MMP in children with pulmonary fibrosis were detected 2 times more often than in children with COPD without fibrosis ($p < 0.05$), and 7.3 times more frequent than in the control group ($p < 0.001$). The changes were more expressed in children during exacerbation of the disease. The revealed features suggest a decreased level of metabolic activity of blood cells, thus, probably, presenting an immunopathogenetic basis for development of pneumofibrosis.

Keywords: COPD, fibrosis, membrane potential of mitochondria, immunocompetent cells of blood

Введение

В педиатрической пульмонологии проблема хронического воспаления остается актуальной, поскольку составляет патогенетическую основу подавляющего большинства заболеваний системы дыхания. В легкие перманентно поступает значимое количество ксенобиотиков, инициирующих работу врожденного иммунитета и, соответственно, провоцирующих воспаление, в основе некоторых иных хронических заболеваний легкого лежит асептическое воспаление. В любом случае при тяжелом, длительном течении повреждающего воздействия или нарушении регуляции восстановления ткани высока вероятность усиление фиброобразования и разрастание соединительной ткани в интерстиции органа, что ведет к прогрессированию необратимого фиброзного ответа, как патологического исхода воспалительного процесса, и, в конечном итоге, приводит к гипоксии тканей [9].

В патогенез легочного фиброза вовлечены многочисленные взаимосвязанные механизмы, что приводит к значительным трудностям в разграничении первичных и вторичных событий в развитии заболевания. Одной из причин развития хронических форм заболеваний легких и пневмофиброза как патологического исхода этого воспаления может быть дисфункция неполноценность иммунного ответа, детерминированная нарушением функционирования важной органеллы иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) – митохондрии [1, 4, 11]. При экспериментальном моделировании процесса хронического воспаления и фиброза в легких в очаге, в ранние сроки острой воспалительной реакции, происходит усиленная инфильтрация ткани иммунокомпетентными клетками – моноцитами, лимфоцитами, гранулоцитами разных популяций, что указывало на развитие иммунной реакции [5]. Изучение роли митохондриальной дисфункции позволило установить ее системный характер, что позволяет фиксировать нарушения в том числе в иммунокомпетентных клетках крови функций митохондрий не только в клетках тканей легких, но и других органов, например в клетках крови.

Отражением митохондриальной функции или дисфункции являются изменения мембранного потенциала митохондрий (МПМ, $\Delta\psi$), служащего индикатором метаболической активности клеток, коррелирующей как с биохимическими процессами внутри клетки, так и с воздействием экзогенных по отношению к клетке факторов [10]. Падение величины МПМ ($\Delta\psi$) является отражением энергодифицита ИКК, определяю-

щих характер течения воспаления и его исход, а также инициации митохондриального пути запуска их апоптоза [3, 8].

В связи с этим **целью данной работы** явилось изучение особенностей мембранного потенциала митохондрий (МПМ, $\Delta\psi$) иммунокомпетентных клеток крови у детей с ХНЗЛ, сопровождаемые явлениями пневмофиброза.

Материалы и методы

Мы обследовали 79 детей с ХНЗЛ с явлениями пневмофиброза находившихся на госпитализации в ДСО ХФ ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД. Дизайн исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации «Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях» (2013) и был одобрен Этическим комитетом ХФДНЦ ФПД – НИИ ОМИД. Имеется информированное согласие родителей и/или законных представителей каждого ребенка на включение в изучаемую группу.

В работу включались все госпитализированные пациенты с подтвержденным ранее или в ходе текущей госпитализации диагнозом ХНЗЛ, дальнейшее обследование проводилось в условиях детского соматического отделения клиники ХФ ДНЦ ФПД НИИ ОМИД. В отношении пациентов осуществлялось клиническое обследование согласно рекомендованным стандартам, включая морфологическое, бронхоскопию, бронхографию, присутствие пневмофиброза верифицировалось с использованием спиральной компьютерной томографии (СКТ).

Структура пациентов с ХНЗЛ с очаговым пневмофиброзом включала в себя детей с врожденными пороками развития легких (43%), исходами бронхолегочной дисплазии (41%), хроническим бронхитом (10%), постпневмонический пневмофиброз имел место у 6% пациентов. Средний возраст в исследуемых группах – $6,5 \pm 1,2$ лет, гендерный состав – мальчиков – 43 (54%), девочек – 36 (46%).

Группа сравнения представлена 46 больными с ХНЗЛ вне обострения, без признаков фиброобразования легочной ткани и нормальной функцией внешнего дыхания, рандомизированными по нозологической структуре основной группой. В группу контроля включены дети без признаков бронхолегочной патологии, практически здоровые, в количестве 30 человек. Все исследуемые группы рандомизированы по полу и возрасту.

Доля клеток со сниженным потенциалом митохондриальной мембраны ($\Delta\psi$) среди субпопуляций лейкоцитов (лимфоцитов, моноцитов,

гранулоцитов) периферической крови определялась методом проточной цитометрии с использованием FACS Calibur и программы Cell Quest Pro, при окраске JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензимидазолкарбоцианин иодид/хлорид) (Becton Dikcenson, США). Его поглощение зависит от митохондриального мембранного потенциала. Анализ первичных данных осуществляли методами вариационной статистики с помощью ППП Statistica 10.0 и Excel 2007. Достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Как статистически значимые, учитывались различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате исследования выявлено – доля лимфоцитов со сниженным МПМ ($\Delta\psi$) у пациентов с ХНЗЛ была в 1,7 раза выше, чем у детей в группе контроля ($p < 0,001$) (табл. 1). Достоверных различий в уровне лимфоцитов с мембранным нарушением митохондрий между в основной группой и группой сравнения не обнаружено, это свидетельствует об угнетении энергетической функции лимфоцитов у детей с ХНЗЛ вне зависимости от наличия пневмофиброза. Только у 7,5% детей с ХНЗЛ показатели МПМ ($\Delta\psi$) лимфоцитов были близки к показателям группы контроля.

У детей с ХНЗЛ с наличием фиброза моноциты со сниженным МПМ ($\Delta\psi$) выявлялись чаще

в 7,3 раза, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), и в 2 раза, чем у детей с ХНЗЛ без фиброза ($p < 0,05$). Дисфункция митохондрий может оказывать влияние на функциональную активность моноцитов, являющихся основными клетками, осуществляющими активный врожденный иммунитет (фагоцитоз, выделение неспецифических медиаторов воспаления, продукция активных форм кислорода и иных противомикробных факторов), запуск адаптивного иммунитета (за счет распознавания патогенов PPR – рецепторов, синтеза иммунорегуляторных цитокинов и в качестве антигенпрезентирующих клеток), кроме того, именно эти клетки осуществляют первичное распознавание не только патогенов, но и собственных тканей организма, утративших главный комплекс гистосовместимости и, соответственно, подлежащих утилизации с заменой на функционирующую ткань *ab novo* (в норме) или соединительную ткань (при патологии) [7].

Сниженный уровень МПМ ($\Delta\psi$) гранулоцитов у детей с наличием пневмофиброза выявлялся чаще в 3,4 раза, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), и в 1,9 раза, чем у детей с ХНЗЛ без фиброза ($p < 0,05$). От адекватной реализации физиологических функций нейтрофильных гранулоцитов зависит постоянство иммунного гомеостаза организма, поскольку они не только непосредственно фагоцитируют и разрушают патогены, но и регулируют иммунный ответ в процессе воспаления [2].

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ДОЛИ ИКК СО СНИЖЕННЫМ МПМ ($\Delta\psi$) У ДЕТЕЙ ($M \pm m$)

TABLE 1. INDICATORS OF THE PROPORTION OF IMMUNOCOMPETENT BLOOD CELLS (IBC) WITH REDUCED MMP ($\Delta\psi$) IN CHILDREN ($M \pm m$)

Пул клеток Cell pool	Дети с фиброзом Children with fibrosis (n = 79)	Группа сравнения Comparison group (n = 46)	Группа контроля Monitoring group (n = 30)
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	50,85±3,71	49,78±1,85	28,9±2,5**
Гранулоциты, % Granulocytes, %	14,27±3,08	7,35±1,30°	4,2±0,7**
Моноциты, % Monocytes, %	16,15±3,02	8,07±1,08°	2,2±0,4**

Примечание. * – $p < 0,05$ – по отношению к группе контроля; ** – $p < 0,001$ – по отношению к группе контроля; ° – $p < 0,05$ – различия с группой сравнения; °° – $p < 0,001$ – различия с группой сравнения.

Note. *, $p < 0.05$, in relation to the control group; **, $p < 0.001$, in relation to the control group; °, $p < 0.05$, differences with the comparison group; °°, $p < 0.001$, differences with the comparison group.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ДОЛИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВИ (ИКК) СО СНИЖЕННЫМ МПМ (%) У ДЕТЕЙ С ХНЗЛ С ЯВЛЕНИЯМИ ПНЕВМОФИБРОЗА В ПЕРИОДЕ ОБОСТРЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕМИССИИ

TABLE 2. INDICATORS OF THE PROPORTION OF IMMUNOCOMPETENT BLOOD CELLS (IBC) WITH REDUCED MMP (%) IN CHILDREN WITH CNZL WITH THE PHENOMENA OF PNEUMOFIBROSIS IN THE PERIOD OF EXACERBATION OF THE DISEASE AND REMISSION

Пул клеток Cell pool	Обострение Exacerbation (n = 37)	Ремиссия Remission (n = 42)
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	48,3±4,7	46,8±2,9
Гранулоциты, % Granulocytes, %	25,6±4,5	9,4±2,9*
Моноциты, % Monocytes, %	26,2±4,7	7,9±3,0*

Примечание. * – $p < 0,001$.

Note. *, $p < 0.001$.

Таким образом, значимая разница в уровне МПМ между пациентами с пневмофиброзом и без него наблюдается именно для клеток, непосредственно осуществляющих тканевой фагоцитоз, – макрофагов и гранулоцитов. Снижение мембранного потенциала митохондрий фагоцитирующих клеток инициируют снижение продолжительности жизни, ведет к увеличению количества клеток, находящихся в процессе апоптоза. Клеточный апоптоз является одним из ведущих механизмов, жестко регулирующий и ограничивающий деструктивную способность продуктов фагоцитов к окружающей ткани, и его замедление может изменять характеристики тканевого фагоцитоза [6]. Именно эти клетки уничтожают поврежденную функциональную ткань, которая в норме регенерирует, а при патологическом исходе воспаления заменяется соединительной, и от характера функционирования именно этих клеток, вероятно, зависит какой из этих исходов реализуется.

На следующем этапе работы нами изучались уровни МПМ ИКК у детей с ХНЗЛ осложненными пневмофиброзом в зависимости от наличия обострения на момент исследования. Результаты анализа продемонстрировали достоверные различия доли клеток со сниженным МПМ в обострении и вне его в двух группах ИКК – моноцитах (в 2,7 раза, $p < 0,001$) и гранулоцитах (в 3,3 раза, $p < 0,001$), для лимфоцитов она не различается достоверно в этих группах, и не имеет до-

стоверных отличий с таковой у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза (49,78%) (табл. 2).

Исходя из вышеизложенного, доля лимфоцитов со сниженным МПМ сохраняется стабильной у детей с ХНЗЛ, вне зависимости от стадии заболевания и наличия пневмофиброза. Изменения МПМ фагоцитирующих клеток, характерные для пациентов с фибротическими осложнениями воспалительных заболеваний легких в большей степени реализуются именно в фазу обострения, когда доля клеток со сниженным МПМ возрастает трехкратно, в ремиссии она близка к таковой у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза.

Заключение

Анализ результатов проведенного исследования приводит к следующим заключениям:

Хронические заболевания легких, даже находящихся в стадии ремиссии, взаимосвязаны с состоянием энергетического метаболизма лимфоцитов, напряженность регуляторного звена иммунитета сохраняется в течении всех стадий заболевания.

Хронические заболевания легких, вне зависимости от наличия пневмофиброза, коррелируют с $\Delta\psi$ лимфоцитов, отличаясь от группы контроля, но МПМ клеток, непосредственно осуществляющих фагоцитоз – нейтрофилов и макрофагов, – взаимосвязано с наличием фиброза и, возможно, является иммунопатогенетической основой для

его развития. Это подтверждается тем, что обострение заболевания у детей с пневмофиброзом не влияет на $\Delta\psi$ лимфоцитов, но МПМ гранулоцитов и макрофагов в обострении и вне его достоверно различаются.

Показатели митохондриальной дисфункции фагоцитирующих ИКК могут являться потенциальными биомаркерами риска развития процессов фиброзирования у детей с хроническими воспалительными процессами в легких.

Список литературы / References

1. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Жукова Н.В. К вопросу о митохондриальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2016. Вып. 60. С. 28-33. [Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Zhukova N.V. Mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*, 2016, Iss. 60, pp. 28-33. (In Russ.)]
2. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // Инфекция и иммунитет, 2019. Т. 9, № 1. С. 9-38. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A., Savochkina A.Yu., Kuznetsova E.K. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 1, pp. 9-38. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38
3. Евсеева Г.П., Яковлев Е.И., Лебедько О.А., Кузнецова М.С., Пичугина С.В., Кудерова Н.И., Сирина Т.С., Варакина В.Л., Козлов В.К. Диагностика энергодефицитных состояний у детей с хронической бронхолегочной патологией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2018. Вып. 68. С. 46-51. [Evseeva G.P., Iakovlev E.I., Lebed'ko O.A., Kuznetsova M.S., Pichugina S.V., Kuderova N.I., Sirina T.S., Varakina V.L., Kozlov V.K. The diagnostics of cell energetic deficit in children with chronic bronchopulmonary pathology. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*, 2018, Iss. 68, pp. 46-51. (In Russ.)]
4. Игнатович Т.В., Зафранская М.М. Иммунопатогенез фиброза // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2019. № 1. С. 6-17. [Ihnatovich T.V., Zafranskaya M.M. The immunopathogenesis of fibrosis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2019, no. 1, pp. 6-17. (In Russ.)]
5. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Экспериментальное моделирование процесса хронического воспаления и фиброза // Биомедицина, 2013. № 4. С. 114-123. [Lebedeva A.I., Muslimov S.A., Musina L.A. Experimental modeling of the chronic inflammation process and fibrosis. *Biomeditsina = Biomedicine*, 2013, no. 4, pp. 114-123. (In Russ.)]
6. Маянский Н.А. Митохондрии нейтрофилов: особенности физиологии и значение в апоптозе // Иммунология, 2004. Т. 5, № 5. С. 307-311. [Maianski N.A. Neutrophil mitochondria: features of physiology and significance in apoptosis. *Immunologiya = Immunology*, 2004, Vol. 5, no. 5, pp. 307-311. (In Russ.)]
7. Савченко А.А., Борисов А.Г., Модестов А.А., Мошев А.В., Кудрявцев И.В., Тоначева О.Г., Кошчев В.Н. Фенотипический состав и хемилюминесцентная активность моноцитов у больных почечно-клеточным раком // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 2. С. 141-150. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Modestov A.A., Moshev A.V., Kudryavtsev I.V., Tonacheva O.G., Koshcheev V.N. Monocytes subpopulations and chemiluminescent activity in patients with renal cell carcinoma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 2, pp. 141-150. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-141-150.
8. Фрелих Г.А., Полomeева Н.Ю., Васильев А.С., Удут В.В. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2013. Т. 28, № 3. С. 7-13. [Frelikh G.A., Polomeeva N.U., Vasil'ev A.S., Udut V.V. State of the art methods of evaluation of mitochondrial function. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2013, Vol. 28, no. 3, pp. 7-13. (In Russ.)]
9. Хоринко А.В., Амарантов Д.Г., Косарева П.В. Роль нарушения клеточно-матриксных взаимодействий в патогенезе прогрессирования фиброза легких // Журнал анатомии и гистопатологии, 2016. Т. 5, № 3. С. 84-89. [Khorinko A.V., Amarantov D.G., Kosareva P.V. The role of the disorders of cell matrix interactions in the pathogenesis of pulmonary fibrosis progression. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*, 2016, Vol. 5, no. 3, pp. 84-89. (In Russ.)]
10. Aravamudan B., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Mitochondria in lung diseases. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2013, Vol. 7, no. 5. pp. 631-646.
11. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochem. J.*, 2011, Vol. 435, pp. 297-312.
12. Drakopanagiotakis F., Xifteri A., Polychronopoulos V., Bouros D. Apoptosis in lung injury and fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 2008, Vol. 32. pp. 1631-1638.

13. Hao W., Marsh C., Friedman A. A mathematical model of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 9, e0135097. doi: 10.1371/journal.pone.0135097.
14. Prakash Y.S., Pabelick C.M., Sieck G.C. Mitochondrial dysfunction in airway disease. *CHEST*, 2017, Vol. 152, no. 3. pp. 618-626.
15. Widlansky M.E., Wang J., Shenouda S.M., Hagen T.M., Smith A.R., Kizhakekuttu T.J., Kluge M.A., Weihrauch D., Gutterman D.D., Vita J.A. Altered mitochondrial membrane potential, mass, and morphology in the mononuclear cells of humans with type 2 diabetes. *Transl. Res*, 2010, Vol. 156, no. 1, pp. 15-25.

Авторы:

Евсеева Г.П. — д.м.н., руководитель группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

Книженикова Е.В. — научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

Супрун Е.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск, Россия

Супрун С.В. — д.м.н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

Кудерова Н.И. — научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

Authors:

Evseeva G.P., PhD, MD (Medicine), Head, Group of Medical Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Integral Studies in Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

Knizhnikova E.V., Research Associate, Group of Medical Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Integral Studies in Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

Suprun E.N., PhD (Medicine), Allergologist-Immunologist, Senior Research Associate, Group of Medical Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Integral Studies in Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; Associate Professor, Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutics of Children's Diseases, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

Suprun S.V., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Group of Medical Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Integral Studies in Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

Kuderova N.I., Research Associate, Clinical Immunology and Endocrinology Group, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

Пичугина С.В. — научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

Полубарцева В.В. — научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии; Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

Евдокимова Т.С. — научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии; Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

Лебедько О.А. — д.м.н., заведующая лабораторией комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, директор Научно-исследовательского института охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия

Pichugina S.V., Research Associate, Group of Medical Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Integral Studies in Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

Polubentseva V.V., Research Associate, Group of Medical Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Integral Studies in Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

Evdokimova T.S., Research Associate, Group of Medical Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Integral Studies in Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

Lebedko O.A., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Integral Studies in Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Director, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

Поступила 10.08.2021
Принята к печати 07.11.2021

Received 10.08.2021
Accepted 07.11.2021