

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.248-83-71

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-59-65

Особенности протеомного профиля сыворотки крови детей с бронхиальной астмой, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы

А.А. Лебедеенко, А.А. Афонин, И.Г. Логинова, О.Е. Семерник, В.О. Гунько,
И.А. Аллилуев, А.В. Ларичкин

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: протеомный анализ сыворотки крови детей с бронхиальной астмой (БА), имеющих в анамнезе указание на патологию перинатального периода. **Материалы и методы:** проведено комплексное обследование детей, страдающих БА, и пациентов контрольной группы с использованием протеомного анализа сыворотки крови. Протеомный анализ сыворотки крови осуществляли с помощью двумерного высокоразрешающего гель-электрофореза с последующей окраской гелей флуоресцентным красителем и времяпролетной MALDI-масс-спектрометрии. Белки идентифицировали с использованием алгоритма анализа пептидного фингерпринта Mascot MS и белковой базы данных Swiss-Prot. **Результаты:** сравнительный анализ протеомного профиля сыворотки крови детей, перенесших патологию ЦНС в перинатальном периоде и с развившейся в последующем БА, и пациентов контрольной группы позволил установить, что продукция ряда белков снижена при указанной патологии. Были идентифицированы белки в диапазоне молекулярных масс 16-33 кДа ($p < 0,05$): глутатионпероксидаза 3, транстиретин, а также компоненты системы комплемента C4B и C3. **Заключение:** модификация продукции данных белков свидетельствует о наличии повреждений на молекулярном уровне, приводящих к метаболическим и функциональным нарушениям в организме больного БА, имеющего в анамнезе указание на патологию перинатального периода.

Ключевые слова: бронхиальная астма, протеомный анализ, перинатальное поражение ЦНС, дети, диагностика.

Для цитирования: Лебедеенко А.А., Афонин А.А., Логинова И.Г., Семерник О.Е., Гунько В.О., Аллилуев И.А., Ларичкин А.В. Особенности протеомного профиля сыворотки крови детей с бронхиальной астмой, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):56-62. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-59-65

Контактное лицо: Александр Анатольевич Лебедеенко, leb.rost@rambler.ru.

Features of proteomic profile of blood serum of children with bronchial asthma who underwent perinatal central nervous system damage

A.A. Lebedenko, A.A. Afonin, I.G. Loginova, O.E Semernik., V.O. Gunko , I.A. Alliluev, A.V. Larichkin

Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia

Objective: proteomic analysis of blood serum of children with bronchial asthma with a history of indication of the pathology of the perinatal period. **Materials and methods:** a comprehensive examination of children suffering from asthma and patients of the control group using proteomic analysis of blood serum was carried out. Proteomic analysis of blood serum was performed using two-dimensional high-resolution gel electrophoresis followed by staining of gels with fluorescent dye and time-of-flight MALDI mass spectrometry. The proteins were identified using Mascot MS peptide fingerprint analysis algorithm and Swiss-Prot protein database. **Results:** comparative analysis of the proteomic profile of blood serum of children with pathology of the central nervous system in the perinatal period and developed in the subsequent bronchial asthma and control group patients allowed to establish that number proteins products were reduced in this disease. The proteins in the molecular mass range 16-33 kDa ($p < 0.05$) were identified: glutathione peroxidase 3, transthyretin and system components complement C4B and C3. **Conclusion:** modification of the production of these proteins indicates the presence of damage at the molecular level, leading to metabolic and functional disorders in the body of a patient with asthma having a history of indicating the pathology of the perinatal period.

Key words: bronchial asthma, proteomic analysis of perinatal lesion of Central nervous system, children, diagnostics.

For citation: Dar'in E.V. Non-suicidal self-harming behavior of adolescents. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):59-65. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-59-65

Corresponding author: Alexander An. Lebedenko, leb.rost@rambler.ru.

Введение

В последние годы уделяется большое внимание изучению состояния здоровья детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС. По данным современной литературы, новорожденные, перенесшие гипоксию-ишемию в перинатальном периоде, в последующие периоды детства имеют неврологический дефицит различной степени тяжести в виде задержки нервно-психического и двигательного развития, минимальных дисфункций мозга, нарушений социальной адаптации, детского церебрального паралича, эпилепсии [1,2]. В то же время, у детей и подростков с последствиями перинатального поражения ЦНС часто имеются функциональные изменения со стороны разных органов и систем [3]. В качестве сопутствующих состояний отмечаются заболевания гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, иммунной систем. В последнее время особое внимание уделяется патологии бронхолегочной системы, в том числе такому тяжелому хроническому заболеванию как бронхиальная астма. Доказано, что перинатальные повреждения способствуют частому развитию бронхиальной обструкции у детей первых лет жизни [4]. Однако, для того чтобы полностью раскрыть патогенетические механизмы формирования БА у детей, необходимо комплексное обследование с применением современных методов диагностики.

Цель исследования — протеомный анализ сыворотки крови детей с БА, имеющих в анамнезе указание на патологию центральной нервной системы в перинатальном периоде.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели на базе педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета были обследованы 124 пациента с установленным диагнозом БА. Диагноз БА был верифицирован согласно Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017 [5]. Из числа обследованных пациентов были выбраны дети со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, имеющие указание в анамнезе на перенесенную патологию ЦНС перинатального периода. Контрольную группу составили пациенты I и IIa групп здоровья, сопоставимые по полу и возрасту с основной выборкой обследованных больных. Средний возраст детей составил $11,0 \pm 0,73$ лет.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА, поставленного не ранее чем за 6 месяцев до обследования пациентов; наличие в анамнезе патологии перинатального периода, отсутствие сопутствующих хронических заболеваний со стороны других органов и систем.

Критерии исключения: больные с неуточненным диагнозом БА; больные БА с другими хроническими и острыми заболеваниями легких (туберкулез, острый трахеобронхит, пневмония и др.); возраст пациентов больше 18 лет.

Всем пациентам проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование, включающее сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, определение общего и аллергенспецифических IgE, а также исследование функции внешнего дыхания с применением пикфлоуметрии, спирографии и бодиплетизмографии. Все исследования выполнены по стандартным методикам.

В группе больных БА с патологией перинатального периода также проведено протеомное исследование сыворотки крови. Материалом для исследования служила сыворотка крови, аликвоты которой хранили в присутствии коктейля ингибиторов протеаз (Thermo Fisher Scientific, США) при -86°C до проведения исследования. Обедненные сыворотки (удаление альбумина и иммуноглобулина G) проводили с использованием коммерческих наборов Aurum Serum Protein Mini Kit (Bio-Rad, США) согласно протоколу фирмы производителя. Затем обедненные образцы концентрировали и обессоливали на пористых фильтрах Amicon Ultra 10kDa (Millipore, США).

Фракционирование белков сыворотки проводили методом двумерного электрофореза (2Д-ЭФ) в полиакриламидном геле [6]. Первое направление 2Д-ЭФ — изоэлектрофокусирование — осуществляли с использованием иммобилизованных стрипов с градиентом pH = 3-10 (ReadyStripIPGStrips, «Bio-Rad», США) на приборе Protein IEF Cell («Bio-Rad», США). Второе направление электрофореза (вертикальный ДДС-Na-электрофорез в 12,5 % ПААГ) проводили в камере Protean II xi Multi-Cell («Bio-Rad», США) при силе тока 10 mA на гель в течение 18 часов. Для визуализации белковых пятен в гелях (после завершения 2-ого направления 2Д-ЭФ), электрофореграммы окрашивали флуоресцентным красителем Flamingo («Bio-Rad», США) согласно протоколу производителя, сканировали на приборе ChemidocMP (Bio-Rad, США) и сохраняли в TIFF-формате. Анализ гелей, включающий сопоставление пятен на электрофореграммах, полученных из разных образцов, проводился с помощью специальной программы компьютерного анализа изображений PDQuest версии 8.0.1. (Bio-Rad, США).

Белковые пятна, представлявшие интерес, вырезали из геля, подвергали трипсинолизу согласно методике [7] и смешивали с матрицей. В качестве матрицы использовалась 2,5-дигидроксibenзойная кислота (Bruker, Германия). Масс-спектры триптических гидролизатов белков были получены на MALDI-TOF-масс-спектрометре Microflex LRF (Bruker Daltonics, Германия). Для получения и анализа масс-спектров использовали программы FlexControl версии 3.4 и FlexAnalysis версии 3.4 (Bruker Daltonics, Германия). Для идентификации белков использовали программу BioTools версии 3.2 (Bruker Daltonics, Германия). По масс-листу каждого белкового пятна производился поиск по базе данных Swiss-Prot (2013_12) с использованием локальной версии программы Mascot Search 2.4.1 (Matrix Science, США).

После вырезания белкового пятна из геля и процедуры трипсинолиза идентификацию белков проводили методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии [7]. Масс-спектры триптических пептидов получали на масс-спектрометре Autoflex II («Bruker Daltonics», Германия) и анализировали с использованием опции Peptide Fingerprint программы Mascot MS Search (Matrix Science, США) и баз данных

NCBI и Swiss-Prot, принимая точность определения массы ионов равной 0,01 %. Результаты идентификации белков принимались как достоверные при уровне значимости не менее 95 % и показателе сиквенс-покрытия не менее 60 %. Сравнительный анализ протеомных карт осуществляли по виртуальным интегрированным «мастер-гелям» двумерных электрофореграмм амниотической жидкости (программа PDQuest, «Bio-Rad», США).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 6.0. фирмы StatSoft. Inc.). Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали критерий Стьюдента (t-критерий) и χ^2 -критерий (для таблиц 2x2 — в точном решении Фишера). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ протеомного профиля сыворотки крови больных в анамнезе имевших перинатальное поражение ЦНС, страдающих БА, и пациентов контрольной группы позволил установить, что продукция ряда белков снижена при указанной патологии, среди которых были идентифицированы белки в диапазоне молекулярных масс 16-33 кДа ($p < 0,05$): глутатионпероксидаза 3 (GPX3), транстретин (TTHY), а также компоненты системы комплемента C4B (CO4B) и C3 (CO3) [см. табл. 1].

Обсуждение

Глутатионпероксидаза 3 (GPx3) или плазматическая глутатионпероксидаза — внеклеточный тетрамерный Se-содержащий фермент. GPx3 восстанавливает перекись водорода до воды путем окисления глутатиона [8]. Кроме того, в отличие от каталазы, действие которой она дополняет, GPx3 способна обезвреживать в присутствии глутатиона также органические гидропероксиды, а именно перекиси липидов, образующиеся в результате воздействия свободных радикалов на полиненасыщенные липидные мембраны и продукты реакции, катализируемой липооксигеназой [8]. Кроме того, еще одним кофактором для глутатионпероксидазы, как было показано, является S-нитрозоглутатион (GSNO), в результате реакции происходит высвобождение оксида азота [8]. S-нитрозоглутатион, в свою очередь, индуцирует экспрессию гена GPx3, в то время как сверхэкспрессия супероксиддисмутазы предотвращает ее индукцию [8].

На долю GPx3 приходится почти 50 % от активности всех глутатионпероксидаз в легочной ткани и бронхах [9], что особенно важно, так как дыхательная система в силу своих структурных и физиологических особенностей подвергается множеству внутренних и внешних воздействий, приводящих к избыточной генерации активных форм кислорода (АФК) [10]. GPx3 необходима для удаления токсичных продуктов окисления липидов

Таблица / Table 1

Дифференциально-экспрессирующие белки сыворотки крови детей, страдающих бронхиальной астмой, имевших в анамнезе патологию перинатального периода
Differential-expressing serum proteins of children suffering from bronchial asthma having a history of the perinatal period pathology

Название белка <i>Protein names</i>	№ в Swiss-Prot <i>№ Swiss-Prot</i>	Мм, кДа <i>Mass (Da)</i>	БА <i>Asthma</i>	Название гена <i>Gene names</i>	Цитогенетическая локация <i>Cytogenetic location</i>	Локализация <i>Location</i>	Молекулярная функция <i>Molecular function</i>	Биологический процесс <i>Biological process</i>
GPX3	P22352	25,8	↓	GPX3	5q33.1	Секретируемый <i>Secreted</i>	Пероксидазная активность <i>Glutathione peroxidase activity</i>	Клеточный ответ на окислительный стресс <i>Secreted</i>
TTHY	P02766	16	↓	TTR	18q12.1	Секретируемый <i>Secreted</i>	Белок-переносчик <i>Protein-carrier</i>	Обмен/перенос лигандов <i>Ligand exchange/transfer</i>
CO4-B	P0C0L5	32,6	↓	C4B	6p21.33	Секретируемый <i>Secreted</i>	Компонент комплемента <i>Component of complement</i>	Активация системы комплемента <i>Complement system activation</i>
CO3	P01024	23	↓	C3	19p13.3	Секретируемый <i>Secreted</i>	Компонент комплемента <i>Component of complement</i>	Активация системы комплемента <i>Complement system activation</i>

Примечание: ↓ — снижение экспрессии белка, Мм-молекулярная масса.

Note: ↓ — decrease of protein expression, Mm-molecular weight.

и H_2O_2 , которые непрерывно генерируются в результате секвестрации и инфльтрации лейкоцитов в легких.

Проведенный протеомный анализ показал, что у всех больных БА отмечается снижение экспрессии данного белка в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми (см. рис. 1). Причем полученные нами результаты согласуются с данным зарубежных исследователей. Так, в работе Youness E.R. и соавт. было показано, что у больных БА отмечается значимое снижение уровня GPx3 в сыворотке крови. При этом у больных с тяжелым течением ее значения гораздо меньше, чем у пациентов со среднетяжелым и легким течением [11]. В исследованиях, проведенных на пациентах с БА, проживающих в Тунисе также было показано значительное снижение уровня GPx3 активности в сыворотке крови [12]. Аналогичные данные получены у больных БА, проживающих в Египте [13]. Причем показано, что чем тяжелее течение заболевания, тем ниже концентрация данного фермента в сыворотке крови: при легкой БА — 27.95 ± 4.77 mU/mL, тогда как при среднетяжелом течении заболевания — 6.03 ± 0.90 mL.

Снижение экспрессии глутатионпероксидазы 3 у пациентов основной группы, очевидно, свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты, что создает условия для дисбаланса в системе «оксиданты-антиоксиданты» и инициируют развитие окислительного стресса, одного из ключевых механизмов возникновения БА, а также может приводить к вторичным патологическим изменениям дыхательных путей и легочной ткани на фоне уже сформировавшегося заболевания.

Идентифицированный нами **транстиретин (ТТНУ)** — тетрамерный белок, синтезируемый, в основном, в печени, которая служит основным его источником в сыворотке, и сосудистом сплетении мозга. Он осуществляющий транспорт тироксина, а также витамина А (ретинола) посредством связывания с ретинол-связывающим белком

(RBP) [14]. Помимо транспортной активности, установлено, что транстиретин является протеазой [14]. Установлено, что экспрессия печеночного ТТНУ подавляется, и, следовательно, уровень этого белка в сыворотке резко снижается во время острофазного ответа — процесса, характеризующегося быстрым перепрограммированием экспрессии генов и метаболизма в ответ на передачу сигналов воспалительных цитокинов [15].

Снижение продукции ТТНУ приводит к нарушению транспорта ретинола — биологически активной формы витамина А, избыток которого накапливается именно в легочной ткани, приводя к образованию ретиноидных метаболитов (ретиноидов). Накопление последних в легочной паренхиме приводит к возрастанию в крови содержания аутоантигенов, усиливается фагоцитоз и межклеточные кооперации, пролиферация и функциональная активность лимфоцитов и полиморфноядерных, кроме того активируется хемотаксис и фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов, а также выброс ими лизосомных ферментов. Также ретиноиды способствуют дифференцировке эпителиальных клеток по мукоидному типу, а образующиеся в результате этого мукоциты интенсивнее секретируют слизь, что клинически проявляется значительным нарушением бронхиальной проходимости у больных БА и является одним из компонентов бронхиальной обструкции (ноздрин).

В результате проведенного протеомного анализа сыворотки крови пациентов было установлено снижение концентрации данного белка у пациентов основной группы, по сравнению с контрольной. Аналогичные результаты были получены в рамках зарубежных исследований [16]. Причем снижение уровня ТТНУ также было зарегистрировано в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, у больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой БА [17].

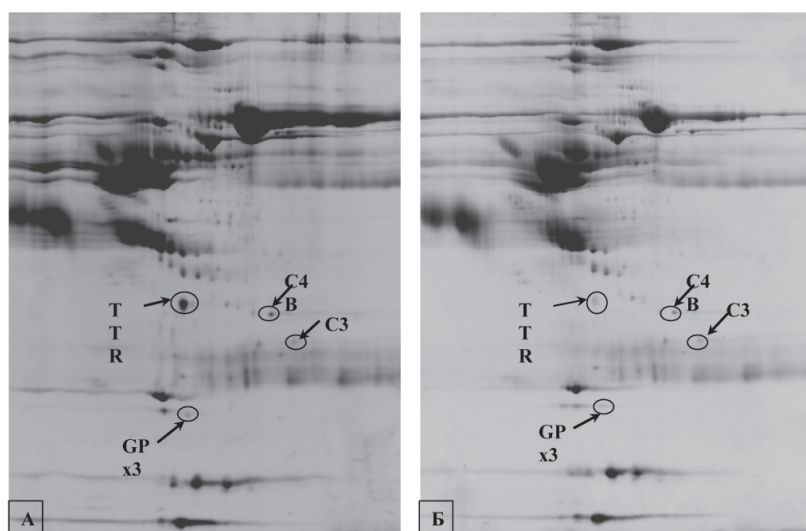


Рисунок 1. Протеомные карты сыворотки крови детей контрольной (А) и основной групп (Б).

Примечание: сокращенные названия белков соответствуют таблице.

Figure 1. Serum proteomic maps of children of control (A) and main groups (B).

Note: abbreviated protein names correspond to the table.

Изменение концентрации транстиретина в сыворотке крови у детей, перенесших в анамнезе перинатальное поражение ЦНС, свидетельствует о наличии нарушений в системе иммунного ответа на молекулярном уровне и объясняет с точки зрения протеомных исследований почему у детей с симптомами экзогенных нарушений развития нервной системы отмечаются значительные изменения как со стороны клеточного, так и гуморального иммунитета, способствующие развитию бронхолегочной патологии [18].

Снижение уровня в сыворотке крови у детей основной группы установлено еще для двух белков — **компонентов системы комплемента C3 и C4b** — белков острой фазы, концентрация которых значительно изменяется во время воспаления и повреждения тканей. C3 участвует в классическом и альтернативном путях активации системы комплемента, C4 — только в классическом пути. Помимо их хемотаксической роли, они вызывают сокращение гладкой мускулатуры, повышают гиперреактивность дыхательных путей и проницаемость сосудов, а также регулируют расширение сосудов в легких [19]. C3 и C4 фракции стимулируют высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток, а также регулируют синтез эозинофильного катионного белка и адгезию эозинофилов к эндотелиальным клеткам, что имеет важное значение в патогенезе БА. Одновременное снижение фракции C3 и C4b компонента связано с их потреблением и указывает на большее участие классического пути, по сравнению с альтернативным путем каскада активации комплемента при БА. Кроме того, сверхактивированный каскад комплемента играет ключевую роль в качестве эффекторов клеточно-опосредованной и гуморальной иммунной системы при повреждении легочной ткани в патогенезе астмы. Результаты наших исследований согласуются с данными авторов, которые также показали снижения концентрации 4-й фракции комплемента у больных неатопической астмой [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Трепилец С.В., Голосная Г.С., Трепилец В.М., Кукушкин Е.И. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значения определения нейробиохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катamnестического наблюдения. // *Педиатрия*. – 2018. – Т.97. – №1 – С. 31-37.
2. Красноуцкая О.Н., Леднева В.С. Клинико-биохимические показатели в диагностике нарушения развития детей с последствиями перинатального поражения нервной системы. // *Педиатрия*. – 2018. – Т.97. – №3 – С. 175-179.
3. Шниткова Е.В., Филоsofova М.С., Чемоданов В.В., Соколова С.В., Пронина И.И., Балдаев А.А. Особенности онтогенетического развития детей, перенесших перинатальную гипоксию. // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2007. – Т.12. – № 3-4 – С. 194-195.
4. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Прогностическое значение функциональных показателей дыхательной системы и вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы. // *Вопросы практической педиатрии*. – 2015. – Т.10. – №1 – С. 7-14.

Принимая во внимание тот факт, что перенесенная ребенком перинатальная гипоксия может привести не только к повреждению нервной системы, но и способствовать нарушению становления и развития иммунной системы у детей старшего возраста и формированию бронхолегочной патологии в будущем. Гипоксия «запускает» механизмы системного воспалительного ответа сначала в локальной зоне, а затем в других органах-«мишенях», что приводит к нарушению барьерных функций, иммунной дезадаптации [20,21]. Таким образом, можно предположить, что снижение концентрации C3 и C4 фракций комплемента у обследованных детей является последствием перенесенных ранее перинатальных поражений ЦНС.

Заключение

Проведенный протеомный анализ сыворотки крови больных БА, имеющих в анамнезе указание на перинатальное поражение ЦНС, выявил несколько дифференцированно выраженных белков по сравнению со здоровыми детьми. Модификация продукции данных белков свидетельствует о наличии повреждений на молекулярном уровне возникших, возможно, в перинатальном периоде, приводящих к метаболическим и функциональным нарушениям в организме больного, страдающего БА. А полученные в ходе данного исследования особенности протеомного спектра у детей с патологией бронхолегочной системы расширяют представления о молекулярных аспектах патогенеза БА, что обеспечит новые возможности для диагностики и терапии этого заболевания у детей.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Trepilec SV, Golosnaya GS, Trepilec VM, Kukushkin EI. Hypoxic hemorrhagic brain lesions in neonates: the significance of determination of neurochemical markers, inflammation markers and apoptosis in the neonatal period and catamnestic follow-up results. *Pediatrics*. 2018;97(1):31-37. (In Russ).
2. Krasnoruckaya ON, Ledneva VS. Clinical and biochemical indices in diagnosis of developmental disorders in children with consequences of perinatal lesion of the nervous system. *Pediatrics named after G. N. Speransky*. 2018;97(3):175-179. (In Russ).
3. SHnitkova EV, Filosofova MS, CHemodanov VV, Sokolova SV, Pronina II, Baldaev AA. Osobennosti ontogeneticheskogo razvitiya detej, perenesshih perinatal'nyu gipoksiyu. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2007;12(3-4):194-195. (In Russ).
4. Pavlenko VA, Mel'nikova IM, Mizernickij YUL. The prognostic significance of functional parameters of the respiratory system and autonomic nervous system in infants with a history of acute obstructive bronchitis against the background of perinatal lesion of the central nervous system. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2015;10(1):7-14. (In Russ).
5. National program "Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention" 5th ed., Corr. and add. M.: Izd. House "Atmosphere"; 2017. (In Russ).

- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» 5-е изд., испр. и доп. – М.: Изд. дом «Атмосфера». – 2017.
- Görg A., Boguth G., Obermaier C., Posch A., Weiss W. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis with immobilized pH gradients in the first dimension (IPG-Dalt): the state of the art and the controversy of vertical versus horizontal systems. // *Electrophoresis*. – 1995. – V.16. – P.1079-1086. DOI: 10.1002/elps.11501601183
- Shevchenko A., Wilm M., Vorm O., Mann M. Mass spectrometric sequencing of proteins from silver stained polyacrylamide gels. // *Anal Chem*. – 1996. – V.68. – P.850-858. DOI: 10.1021/ac950914h
- Comhair SA, Erzurum SC. Redox control of asthma: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(1): 93-124. doi: 10.1089/ARS.2008.2425.
- Полоников А.В., Иванов В.П., Богомазов А.Д., Солодилова М.А. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы. // *Биомедицинская химия*. – 2015. – Т.61. – № 4 – С. 427-439. Doi: 10.1134/S1990750814040076
- Никитин А.В., Золотарева М.А. Роль ферментативной активности в формировании окислительного стресса у больных бронхиальной астмой. (Обзор литературы). // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2013. – Т. XX. – № 2 – С. 165-169.
- Youness E.R., Shady M., Nassar M.S., Mostafa R., Abuelhamd W. The role of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in childhood bronchial asthma. // *J Asthma*. – 2019. – P.1-6. doi: 10.1080/02770903.2019.1571081.
- Ben Anes A., Ben Nasr H., Fetoui H., Bchir S., Chahdoura H. et al. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation. // *J Asthma*. – 2016. – V.53(3). – P.227-37. doi: 10.3109/02770903.2015.1087559.
- Youness E.R., Shady M., Nassar M.S., Rehab M., Walaa Ab. The role of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in childhood bronchial asthma. // *Journal of Asthma*. – 2019. – V.7. – P.1-6. doi:10.1080/02770903.2019.1571081
- Liz M.A., Faro C.J., Saraiva M.J., Sousa M.M. Transthyretin, a new cryptic protease. // *J Biol Chem*. – 2004. – V.279(20). – P.:21431-8. DOI: 10.1074/jbc.M402212200
- Berry D.C., Croniger C.M., Ghyselinck N.B., Noy N. Transthyretin blocks retinol uptake and cell signaling by the holo-retinol-binding protein receptor STRA6. // *Mol Cell Biol*. – 2012. – V.32(19). – P.3851-9. doi: 10.1128/MCB.00775-12.
- Ejaz S., Nasim F.U., Ashraf M., Ahmad S. Serum Proteome Profiling to Identify Proteins Promoting Pathogenesis of Non-atopic Asthma. // *Protein Pept Lett*. – 2018. – V.25(10). – P.933-942. doi: 10.2174/0929866525666180925142119.
- Mehrani H., Ghanei M., Aslani J., Golmanesh L. Bronchoalveolar lavage fluid proteomic patterns of sulfur mustard-exposed patients. // *Proteomics Clin Appl*. – 2009. – V.3(10). – P.1191-200. doi: 10.1002/prca.200900001.
- Каримова Х.М., Намазова-Баранова Л.С., Ключник Т.П., Мамедъяров А.М. Прогностическое значение показателей врожденного иммунитета у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза. // *Практика педиатра*. – 2012. – №3 – С. 6-12.
- Marc MM, Korosec P, Kosnik M, Kern I, Flezar M, et al. Complement Factors C3a, C4a, and C5a in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. // *J. Respir. Cell Mol. Biol*. – 2004. – V.31. – P.216-219. doi: 10.1165/rcmb.2003-0394OC.
- Морозов С.Г., Кожевникова Е.Н., Петкевич Н.П., Иншакова В.М., Ключник Т.П., Сидякин А.А. Нейроиммунный статус детей с перинатальной патологией нервной
- Görg A, Boguth G, Obermaier C, Posch A, Weiss W. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis with immobilized pH gradients in the first dimension (IPG-Dalt): the state of the art and the controversy of vertical versus horizontal systems. *Electrophoresis*. 1995;16:1079-1086. DOI: 10.1002/elps.11501601183
- Shevchenko A, Wilm M, Vorm O, Mann M. Mass spectrometric sequencing of proteins from silver stained polyacrylamide gels. *Anal Chem*. 1996;68:850-858. DOI: 10.1021/ac950914h
- Comhair SA, Erzurum SC. Redox control of asthma: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(1):93-124. doi: 10.1089/ARS.2008.2425.
- Polonikov AV, Ivanov VP, Bogomazov AD, Solodilova MA. Genetic and biochemical mechanisms of involvement of antioxidant defense enzymes in the development of bronchial asthma. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015;61(4):427-439. (In Russ). Doi: 10.1134/S1990750814040076
- Nikitin A.V., Zolotareva M.A. The role of the enzyme activity in formation of oxidative stress in the patients with bronchial asthma (review). *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2013;HX(2):165-169. (In Russ).
- Youness ER, Shady M, Nassar MS, Mostafa R, Abuelhamd W. The role of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in childhood bronchial asthma. *J Asthma*. 2019;1-6. doi: 10.1080/02770903.2019.1571081.
- Ben Anes A, Ben Nasr H, Fetoui H, Bchir S., Chahdoura H, et al. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation. *J Asthma*. 2016;53(3):227-37. doi: 10.3109/02770903.2015.1087559.
- Youness ER, Shady M., Nassar MS, Rehab M, Walaa Ab. The role of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in childhood bronchial asthma. *Journal of Asthma*. 2019 7:1-6. doi:10.1080/02770903.2019.1571081
- Liz MA, Faro CJ, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin, a new cryptic protease. *J Biol Chem*. 2004;279(20):21431-8. DOI: 10.1074/jbc.M402212200
- Berry DC, Croniger CM, Ghyselinck NB, Noy N. Transthyretin blocks retinol uptake and cell signaling by the holo-retinol-binding protein receptor STRA6. *Mol Cell Biol*. 2012;32(19):3851-9. doi: 10.1128/MCB.00775-12.
- Ejaz S, Nasim FU, Ashraf M, Ahmad S. Serum Proteome Profiling to Identify Proteins Promoting Pathogenesis of Non-atopic Asthma. *Protein Pept Lett*. 2018;25(10):933-942. doi: 10.2174/0929866525666180925142119.
- Mehrani H, Ghanei M, Aslani J, Golmanesh L. Bronchoalveolar lavage fluid proteomic patterns of sulfur mustard-exposed patients. *Proteomics Clin Appl*. 2009;3(10):1191-200. doi: 10.1002/prca.200900001.
- Karimova HM, Namazova-Baranova LS, Klyushnik TP, Mamed'yarov AM. Prognosticheskoe znachenie pokazatelej vrozhdennogo immuniteta u detej s posledstviyami perinatal'nogo porazheniya CNS gipoksicheski-ishemicheskogo geneza. *Praktika pediatria*. 2012;3:6-12. (In Russ).
- Marc MM, Korosec P, Kosnik M, Kern I, Flezar M, et al. Complement Factors C3a, C4a, and C5a in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2004;31:216-219. doi: 10.1165/rcmb.2003-0394OC.
- Morozov SG, Kozhevnikova EN, Petkevich NP, Inshakova VM, Klyushnik TP, Sidiyakin AA. Nejroimmunnyj status detej s perinatal'noj patologiej nervnoj sistemy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014;13(5):33-39. (In Russ).
- Sozaeva DI, Berezhanskaya SB. The role of immunocytokines in the genesis of cerebral ischemia in newborns from the

системы. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2014. – Том 13. – №5 – С.33-39.

21. Созаева Д.И., Бережанская С.Б. Роль иммуноцитоклинов в генезе церебральной ишемии у новорожденных из группы высокого перинатального риска. // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2011. – №2(125) – С.151-155.

Информация об авторах

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru.

Афонин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-1078-8391. E-mail: a.afonin@rniiap.ru.

Логинова Ирина Георгиевна, к.м.н., заместитель главного врача по педиатрии и экспертизе временной нетрудоспособности НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: logirina243@gmail.com.

Семерник Ольга Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3769-8014. e-mail: semernick@mail.ru.

Гунько Виктория Олеговна, к.б.н., старший научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8607-9052. E-mail: rniiap@yandex.ru.

Аллилуев Илья Александрович, младший научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7654-0650. E-mail: rniiap@yandex.ru.

Ларичкин Андрей Викторович, младший научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1207-0554. E-mail: rniiap@yandex.ru.

group of high perinatal risk. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2011;2(125):151-155. (In Russ).

Information about the authors

Alexander An. Lebedenko, Dr. Sci (Med), Professor, head of Children's diseases department №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru

Alexander Al. Afonin, Dr. Sci (Med), Professor, Honored worker of science of the Russian Federation, chief researcher of the research Institute of obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0003-1078-8391. E-mail: a.afonin@rniiap.ru.

Irina G. Loginova, Cand. Sci (Med), Deputy chief physician for Pediatrics and examination of temporary disability of the research Institute of obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. E-mail: logirina243@gmail.com.

Olga Ev. Semernik, Cand. Sci (Med), assistant of Children's diseases department №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-3769-8014. e-mail: semernick@mail.ru.

Victorya Ol. Gunko, Cand. Sci (Bio), senior researcher of Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0001-8607-9052. E-mail: rniiap@yandex.ru

Ilya Al. Alliluev, junior researcher of Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0001-7654-0650. E-mail: rniiap@yandex.ru.

Andrey V. Larichkin, junior researcher of Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-1207-0554. E-mail: rniiap@yandex.ru.

Получено / Recieved: 11.09.2019

Принято к печати / Accepted: 25.09.2019