

CZU: 616-092:616.24

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ И РЕКУРРЕНТНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Алла ДОНОС\**, *Светлана ГАРАЕВА*, *Анна ЛЕОРДА*, *Влада ФУРДУЙ*,  
*Галина ПОСТОЛАТИ*, *Галина РЕДКОЗУБОВА*

*\* Государственный университет медицины и фармации им. Н.Тестемицану,  
Институт физиологии и санокреатологии АН Молдовы*

### MECANISMELE PATOGENICE ALE TULBURĂRILOR METABOLICE ÎN CONDIȚIILE PNEUMONIILOR EXTRASPITALICEȘTI ȘI ALE BOLILOR RESPIRATORII RECURENTE

Sunt evidențiate mecanismele de influență a pneumoniilor comunitare și a infecțiilor respiratorii recurente la copii asupra metabolismului aminoacizilor liberi în serul sanguin, precum și influența modificărilor calitative și cantitative ale aminoacizilor asupra funcției și morfologiei țesuturilor și organelor.

**Cuvinte-cheie:** *pneumonii extraspitalicești, infecții respiratorii recurente, patogeneză, infecții herpetice virale, metabolism, aminoacizi.*

### PATHOGENETIC MECHANISMS OF METABOLIC DISORDERS UNDER COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND RECURRENT RESPIRATORY DISEASES

The paper highlights the community-acquired children's pneumonia and recurrent respiratory infections mechanisms of influence in the exchange of free amino acids serum, and shows the qualitative and quantitative amino acid modifications influence in the morphology and function of tissues and organs.

**Keywords:** *community-acquired pneumonia, recurrent respiratory infections, pathogenesis, herpes viral infections, metabolism, amino acids.*

#### Введение

Высокий уровень заболеваемости и летальности от инфекционных болезней у детей представляет актуальную проблему несмотря на достижения фундаментальной медицины и успешное внедрение в медицинскую практику инновационных технологий для улучшения качества диагностики и лечения. В общей структуре инфекционных заболеваний у детей по-прежнему доминируют острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), показатели заболеваемости от которых ежегодно остаются высокими и не имеют тенденции к снижению. Патогенетическую сущность внебольничных пневмоний и рекуррентных респираторных заболеваний у детей составляет инфекционно-воспалительный процесс с последующей эндогенной интоксикацией. Это сложный многофакторный аутокаталитический процесс, приобретающий с течением времени универсальный характер.

Герпесвирусные инфекции вызывают не только острый инфекционный процесс с токсическим поражением клеточных структур различных органов и тканей, но и при латентном течении способствуют изменениям и нарушениям иммунного ответа [1,2]. Персистенция герпес-вирусов у детей в условиях внебольничных пневмоний и рекуррентных респираторных заболеваний является фактором, усугубляющим депрессию фагоцитарной активности нейтрофилов, Т-клеточного звена иммунитета, показателей интерферогенеза [3]. Таким образом, в основе частых и длительных респираторных заболеваний лежит изменение иммунологической реактивности организма ребенка. Однако в основе снижения резистентности детей лежат транзиторные, функциональные изменения не только иммунной системы, но и всего гомеостаза, поскольку выпадение любого звена метаболизма ведет к цепной реакции взаимосвязанных расстройств. Уровень свободных аминокислот (САК) и их производных сам по себе является регулирующим фактором многих узловых пунктов метаболизма и объективно отражает состояние метаболического баланса [4,5]. Поэтому обмен азотистых соединений, в частности – свободных аминокислот, неизбежно должен отражать уровень и специфику патологических изменений в организме при острой пневмонии и у часто болеющих детей.

Цель исследования состоит в попытке освещения интимных механизмов влияния внебольничных пневмоний и рекуррентных респираторных заболеваний у детей на обмен свободных аминокислот сыворотки крови, а также влияния модификации качественного и количественного состава аминокислот сыворотки крови на функциональное состояние ряда органов.

### Материал и методы

В данной и предыдущих работах методом жидкостной ионообменной хроматографии [6,7] исследовано содержание свободных аминокислот в сыворотке крови детей 1-10 лет при острой пневмонии и у часто болеющих детей, имеющих в анамнезе герпесвирусные инфекции.

### Результаты и их обсуждение

Известно, что окислительный стресс, трактуемый как синдром основного заболевания, принимает участие в патогенезе более чем ста заболеваний организма человека и животных. На этом основании указанные процессы, включающие инициацию липопероксидации, стимуляцию свободнорадикальных реакций, денатурацию протеинов и ДНК, принято рассматривать как свободнорадикальную патологию. Базисным метаболическим сдвигом последних является резкое смещение баланса про- и антиоксидантных систем в сторону оксидантов. Синтезирующиеся биорадикалы способны активировать вторичные реакции, вызывать окислительную модификацию биомакромолекул (прежде всего – протеинов и ДНК) и стимулировать липопероксидацию, оказывая негативное влияние на функционирование клеток организма. Эти нарушения ведут к полной или частичной деградации молекулярных мишеней АФК либо изменению их свойств, приводя к формированию относительно стабильных метаболитов (в частности – гомоцистеина и его производных), которые могут быть использованы в качестве индикаторов интенсивности окислительного стресса и, соответственно, скорости протекания свободнорадикальных реакций [8]. В условиях окислительного стресса наиболее часто подвергаются окислительной модификации такие аминокислоты, входящие в состав основных белков организма, как лизин, пролин и аргинин. Важно отметить, что это происходит несмотря на неспецифическое действие биогенных или ксеногенных радикалов на полипептидную цепь. В то же время изменения, индуцируемые активными формами кислорода в белках, затрагивают не только их первичную структуру, но и способны изменять вторичную и третичную структуру протеинов, создавая условия для агрегации последних или даже их фрагментирования. К наиболее подверженным окислительной модификации белкам принято относить протеины, насыщенные SH-группами (например, дегидрогеназы, АТФазы и др.) [9,10].

Таким образом, в результате гипоксии и ферментных сдвигов наблюдается интенсификация процессов перекисного окисления липидов, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза, что способствует нарушению функций различных органов и систем, особенно печени.

В последние годы исследователи подошли к выяснению интимных механизмов эпигенетических модификаций генов в условиях влияния факторов окружающей среды. Показано, что информация, кодирующая белки, записанная в виде нуклеотидной последовательности ДНК, может измениться, во-первых, вследствие точечных мутаций, хромосомных aberrаций и др., становясь основой генной эволюции, а также многих генных болезней; во-вторых, изменяется состояние генов – они попеременно активируются, ингибируются, вплоть до полного выключения. Каждый ген имеет свой, только ему присущий *status quo*, что предопределено в процессе эмбрионального развития, который зависит от как внутренних, так и внешних факторов. Но включение/выключение генов регулируется эпигенетическими модификациями (хотя они не затрагивают последовательность ДНК, однако меняют ее «обвеску»), которые также зависят от множества внешних и внутренних факторов. В клетке ДНК компактизирован комплекс белков гистонов, различные химические модификации которых включают или выключают ген. Помимо этого, выключение генов происходит при модификации непосредственно молекулы ДНК (метилование) [11]. Некоторые компоненты пищи влияют на эти процессы [12-14].

*Ацетилирование гистонов (включение гена).* Сульфарафан (содержащийся в капусте, брокколи, цветной капусте) и диаллилдисульфид (из чеснока) – включают гены, подавляя ферменты, которые репрессируют ген посредством снятия ацетильной метки с гистонов. Поэтому сульфарафан способен включать молчащие в раковых клетках гены – регулировщики нормального деления, что подавляет рост опухоли. Масляная кислота, образуемая микрофлорой человека при употреблении клетчатки, оказывает аналогичное влияние на работу генов, а также активирует иммунную систему, что подавляет рост раковых клеток.

*Метилирование ДНК (выключение гена).* Источники метильных групп – холин, метионин, фолиевая кислота (содержатся в яйцах, шпинате, бобовых и печени). Хронический дефицит метильных групп влечет спонтанное образование опухолей, а также ведет к активации мобильных элементов генома. Второй механизм, посредством которого пища изменяет экспрессию генов: «компонент пищи → рецептор → сигнальный путь → транскрипционный фактор → включение генов». Компоненты пищи расщепляются в процессе пищеварения до более простых веществ (аминокислоты, моносахара, жирные кислоты), которые транспортируются далее в клетки и связываются рецепторами. Сигнал от рецептора распространяется по клетке, доходит до ядра и экспрессия генов изменяется.

Таким образом, основной патологический процесс при эндотоксикозе протекает на клеточном и молекулярном уровне и связан с изменением свойств клеточных мембран, что приводит к нарушению клеточного гомеостаза, вызывая дистресс клеток (депрессию их функциональной активности).

Как известно, иммунная система призвана сохранять биологическую индивидуальность организма, распознавая и уничтожая чужеродные антигены вирусной, бактериальной и химической природы, а также удаляя из организма трансформированные собственные клетки. При этом развивается клеточный или гуморальный иммунный ответ по так называемому Т-зависимому или Т-независимому типу, что приводит к синтезу антиген-специфических иммуноглобулинов (Ig) (антител) класса А, G, М или Е, поликлональной активации В-клеток и синтезу неспецифических антигензависимых IgG и IgM, или гиперчувствительности замедленного типа, иммунологической толерантности. Иммунный ответ на конкретный антиген определяется совокупностью генетических и фенотипических особенностей, факторов окружающей среды (стресс, повышение температуры, радиация и др.), а также воздействием пищевых веществ. Все эти факторы потенциально могут обладать иммуномодулирующими свойствами, не изменяя при этом специфичности самого иммунного ответа. Компоненты пищи могут обладать модифицирующими свойствами в отношении клеточного и гуморального, а также неспецифического и нативного (природного) иммунитета. Они могут рассматриваться в качестве антигенов, митогенов или пищевых аллергенов, способных влиять как на системный, так и локальный иммунный ответ [12]. Снижение энергетической ценности рациона или содержания основных нутриентов, в частности – аминокислот, может привести к обеднению массы лимфоидных органов и функциональным нарушениям в иммунной системе. Это проявляется снижением хелперной активности лимфоцитов за счет снижения продукции цитокинов, нарушением межклеточных контактов при снижении экспрессии поверхностных антигенов, а также нарушением прохождения клеточного цикла и, как следствие, снижением пролиферативной способности клетки. При нормальном физиологическом состоянии белки пищи стимулируют синтез поликлональных IgA и IgM в Пейеровых бляшках. Расщепление белка до пептидов, способных всасываться без изменения функциональной структуры, оказывает выраженное стимулирующее влияние на иммунную систему [15,16]. От 30 до 40% периферических Т- и В-лимфоцитов обновляются каждые три дня, а подавляющее большинство В-лимфоцитов – в течение 10 дней [17], поэтому однократное воздействие пищевых факторов приводит к нестойкому изменению иммунного ответа организма в течение периода времени, сопоставимого со временем существования короткоживущего пула лимфоцитов. Появление новой генерации лимфоцитов способно восстановить физиологическое течение иммунных реакций. Длительные воздействия иммуномодуляторов вызывают более существенные изменения в иммунной системе. Если вещества, попадающие с пищей, обладают мутагенными или генотоксическими свойствами, то вызванные ими хромосомные нарушения сохраняются в клетках памяти, что может являться причиной нарушений вторичного иммунного ответа. Модулирующее действие пищевых веществ реализуется на субклеточном, клеточном и межклеточном уровнях взаимодействия. Влияние питания на клетки состоит в изменении свойств плазматической мембраны и активации мембранных ферментов, регуляции экспрессии рецепторов и их аффинности, активации рецепторзависимых сигнальных путей или инициации дополнительных сигналов в клетке, модуляции факторов транскрипции, активации протоонкогенов и вхождении в клеточный цикл, изменении экспрессии генов цитокинов и иммуноглобулинов и регуляции апоптоза. Именно на уровне рецепторов и их сигнальных путей реализуется влияние пищевых веществ на клетки иммунной системы, что в дальнейшем проявляется уже на уровне межклеточных взаимодействий и в целом на развитии иммунного ответа. Белокрылов Г.А. и др.(1986, 1988) выделили функциональную группу иммуноактивных аминокислот, куда входят треонин, валин, триптофан, аспарагиновая и

глутаминовая кислоты, серин, аланин, цистин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота ( $\gamma$ АМК). Помимо того, что они формируют иммуноактивные белки организма, иммуноактивные аминокислоты обладают способностью ускорять производство Т-лимфоцитов, усиливают выработку специфических антител [18]. Эти аминокислоты обладают иммунологической активностью в широком диапазоне доз и поэтому наравне с пептидами перспективны в качестве иммуномодуляторов. Особенно характерна в этом плане аспарагиновая кислота, отличающаяся наиболее выраженной активностью. Проявление иммунологической активности у этих аминокислот, входящих и не входящих в состав белка, свидетельствует о наличии на Т-лимфоцитах рецепторов для этих соединений. В активированных Т-лимфоцитах повышается активный транспорт лизина и аргинина. Аргинин стимулирует антигенспецифический иммунный ответ в слизистых, повышает синтез цитокинов и митогениндуцированную пролиферацию лимфоцитов в Пейеровых бляшках. Уровень цистеина и его метаболита глутатиона резко снижен при инфекционных заболеваниях [19]. Глутамин необходим для поддержания функциональной активности нервной системы, роста клеток и повышения сопротивляемости организма к стрессу, потенцирует митогензависимую пролиферацию лимфоцитов и иммунный ответ на Т-зависимые антигены, а также усиливает противовирусный и противоопухолевый иммунитет. Дефицит триптофана приводит к нарушениям процессов активации и пролиферации лимфоцитов, снижает активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Высокая иммунологическая активность отдельных аминокислот позволяет предположить, что аминокислоты как филогенетически более древние структуры выполняют в организме самостоятельную иммунорегуляторную функцию, т.е. наравне с пептидами являются самостоятельным звеном системы гомеостаза [20].

Суммируя влияние белков на иммунный ответ, следует выделить основные положения:

- 1) белковая недостаточность затрагивает все звенья иммунного ответа;
- 2) даже при низких количествах белка иммунный ответ может быть ослаблен, но не теряется его специфичность;
- 3) кратковременный белковый дефицит является стрессом для организма и приводит к повышению синтеза адаптогенных гормонов;
- 4) белковая недостаточность, как правило, сопровождается дефицитом витаминов и микроэлементов, что усиливает негативное влияние комбинированного алиментарного дефицита на иммунный ответ.

Таким образом, на каждое звено иммунного ответа одновременно воздействуют несколько пищевых факторов, что позволяет говорить не о влиянии отдельных компонентов, а об иммуномодулирующем действии питания. Конечный результат такого воздействия определяется:

- 1) иммунным статусом организма;
- 2) локальным иммунитетом желудочно-кишечного тракта;
- 3) наличием бактериальной или вирусной инфекции;
- 4) особенностью метаболических путей организма и уровнем обмена веществ;
- 5) генетическим контролем экспрессии генов.

Микрофлора ЖКТ, измененная в условиях хронической герпесвирусной инфекции, также влияет на метаболизм аминокислот [3,21]. Действительно, данные литературы свидетельствуют, что причинами нарушения всасывания аминокислот являются повреждение стенки тонкого кишечника (отек слизистой оболочки, воспаление) или неравномерное по времени всасывание отдельных аминокислот [2]. Всасываемость витаминов часто снижена, что влияет, в свою очередь, на всасываемость, синтез и обмен аминокислот. В связи с этим, большое значение приобретает возможность регенерации метионина, обладающего детоксицирующим действием (с участием серина, глицина через гомоцистеин). Промежуточным переносчиком метильной группы в этой реакции служит производное витамина В<sub>12</sub> – метилкобаламин, выполняющий роль кофермента. Кроме того, под действием бактерий в кишечнике в условиях нарушенного метаболизма путем декарбоксилирования ряда аминокислот синтезируются ложные нейротрансмиттеры – октопамин, р-фенилэтиламин, тирамин, предшественниками которых являются ароматические аминокислоты. Ложные нейромедиаторы конкурируют с нормальными медиаторами головного мозга – норадреналином, дофамином, адреналином, замещая их. Подобным эффектом обладает также и продукт метаболизма триптофана серотонин. Действительно, патологии нервной системы наблюдались нами у 90% детей в условиях внебольничных пневмоний и рекур-



рентных респираторных заболеваний, гиперактивность – у 70,9% таких детей. Нами был вычислен коэффициент *тормозные/возбуждающие* САК [22], характеризующий соотношение тормозных и возбуждающих процессов мозга на основе баланса медиаторных САК [23]. Несмотря на то, что у часто болеющих детей как тормозные, так и возбуждающие САК сыворотки крови изменены разнонаправленно, этот коэффициент повышен у них по сравнению с контролем в 1,4 раза. Это может свидетельствовать о возможном влиянии данного дисбаланса на функциональную активность ЦНС, что провоцирует преобладание тормозных процессов. Действительно, энцефалопатия выявлена у 19,35% детей с герпес-вирусными инфекциями в острой фазе, и у 27,28% детей – в латентной фазе.

Постоянство уровня  $\gamma$ АМК как одного из нейромедиаторов в ткани мозга существенно для деятельности ЦНС. Нарушение баланса между системой  $\gamma$ АМК и другими системами нейромедиаторов может стать причиной нарушения мембранного потенциала нервных клеток, регуляции активности синапсов. Кроме того, недостаточность витамина В<sub>6</sub>, модификация обмена САК в ткани мозга являются причиной нарушения активности нейронных путей, контролирующих содержание  $\gamma$ АМК [24]. Выявленное нами в сыворотке крови часто болеющих детей повышенное содержание  $\gamma$ АМК в 1,5 раза говорит о снижении интенсивности метаболизма этой САК вследствие вероятного недостатка фолиевой кислоты и В<sub>6</sub> в связи с изменениями их всасываемости в ЖКТ. Поскольку производные  $\gamma$ АМК осуществляют многообразные эндотелиопротекторные, вазодилатирующие, антитромботические, антигипоксические функции, ограничивающие процессы перекисного окисления липидов, можно сделать вывод об ухудшении работы антиоксидантной системы организма у часто болеющих детей. Наконец,  $\gamma$ АМК при недостаточности печени вследствие сниженного почечного клиренса через ГЭБ может поступать в ЦНС в больших количествах, изменяя, таким образом, баланс нейромедиаторных САК.

В условиях внебольничных пневмоний и рекуррентных респираторных заболеваний в результате гипоксии и ферментных сдвигов наблюдается интенсификация процессов перекисного окисления липидов, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза, что вызывает нарушения функций различных органов и систем, особенно печени. Поэтому у детей, больных пневмонией, закономерно нарушаются обменные процессы, в частности – белковый обмен [25,26]. На это указывают результаты собственных исследований: у детей в условиях внебольничных пневмоний и рекуррентных респираторных заболеваний, по сравнению со здоровыми, снижено суммарное содержание показателей азотистого обмена и содержание САК плазмы крови. Данные литературы свидетельствуют, что причинами нарушения всасывания аминокислот являются повреждение стенки тонкого кишечника (отек слизистой оболочки, воспаление) или неравномерное по времени всасывание отдельных аминокислот [2]. Кроме того, у больных детей в условиях внебольничных пневмоний и рекуррентных респираторных заболеваний диагностирован токсический гепатит у 64,15% в острой фазе и у 84,09% – в латентной фазе. Выявленное нами снижение содержания глутамата и его амида глутамина в сыворотке крови детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, по сравнению с контролем, коррелирует с повышенным уровнем NH<sub>3</sub>, что свидетельствует о снижении функционального состояния гепатоцитов.

В рамках теории эксайтотоксичности [27] развиваются и аргументируются представления о том, что избыточное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата и аспартата) является ключевым звеном патогенеза многих заболеваний ЦНС, в том числе и перинатальных энцефалопатий и детского церебрального паралича, и обуславливает запуск биохимических реакций, ведущих к деструкции мембраны нервных клеток. У детей в условиях внебольничных пневмоний и рекуррентных респираторных заболеваний имеет место нарушение баланса дикарбоновых САК, играющих важнейшую роль в определении структуры белковых молекул, регуляции их свойств и продолжительности жизни. Скорость посттрансляционного дезамидирования белков зависит, главным образом, от соотношения в их молекулах аспарагина и глутамина. Наконец, глутаминовая и аспарагиновая кислоты занимают центральное место в процессах связывания, транспорта и выведения из организма биологически активных форм азота. Нарушение превращений этих САК при эндогенных интоксикациях может играть ключевую роль в формировании патологий обменных процессов в целом. Маркерами эндогенной интоксикации могут быть и серосодержащие САК – метионин и его дериваты, поскольку количественные изменения их содержания в крови во многом определяют статус живого организма. Полагают, что цистеин играет при интоксикациях особую роль, так как лимитирует в этом процессе

синтез пептидов и белков [28]. Повышение содержания триптофана и нарушение серотонинового пути его метаболизма вследствие снижения активности гепатоцитов приводит к накоплению его токсического метаболита – 5-гидроксилуксусной кислоты в тканях и органах [4,5]. Поэтому повышение содержания в сыворотке крови триптофана при интоксикациях позволяет считать эту аминокислоту информативным маркером эндогенной интоксикации.

Патологические процессы печени и почек играют ведущую роль в развитии нарушений конечных этапов метаболизма аминокислот при эндотоксикациях. Маркерами интоксикаций могут служить такие неспецифические показатели, как индекс С и коэффициент Фишера, а также соотношение аминного азота в плазме и эритроцитах, а информативными маркерами эндогенной интоксикации может считаться содержание серосодержащих аминокислот, в частности – метионина и его деривата глутатиона. Выявленные изменения индексов *Фишера*, *С*, *Р*, *тирозин/фенилаланин*, *тормозные/возбуждающие САК* [22] подтверждают наличие таких органных проявлений хронической эндотоксикации, как изменения функционирования печени, поджелудочной железы, ЖКТ, щитовидной железы, ЦНС. Их можно рекомендовать в качестве показателей для проведения скрининга часто болеющих детей в условиях внебольничных пневмоний и рекуррентных респираторных заболеваний.

Значительное снижение концентрации иммуноактивных САК также может быть маркером сниженного статуса иммунной системы у часто болеющих детей. Безусловно, такое состояние иммунной системы является фактором высокого риска развития осложнений, как местных (присоединение бактериального воспаления на различных уровнях респираторного тракта), так и общих (формирование иммунокомплексной и иной иммунной патологии) [16]. В условиях хронической бронхолегочной патологии незаменимые САК, в частности – метионин, становятся лимитирующими. Изменение содержания в сыворотке крови триптофана и гистидина позволяет считать их информативными маркерами эндогенной интоксикации

### Выводы

Собственные результаты анализа свободных аминокислот сыворотки крови, а также анализ данных литературы, позволяют заключить, что герпесвирусные инфекции в условиях внебольничных пневмоний и рекуррентных респираторных заболеваний, изменяя аминокислотный профиль САК крови, ухудшают азотистый обмен в целом, провоцируя токсические поражения клеточных структур различных органов и тканей, вызывая полиорганную дисфункцию, и способствуют изменениям и нарушениям иммунного ответа.

### Литература:

1. БАРАНОВА, И.П. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. В: *Материалы конгресса педиатров-инфекционистов*. Москва, 2003, с.141-143.
2. БУЛГАКОВА, В.А., БАЛАБОЛКИН, И.И. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей. В: *Медицинский совет*, 2007, № 3, с.25-30.
3. ЕРШОВ, Ф.И., КАСЬЯНОВА, Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии) В: *Инфекции и антимикробная терапия*, 2002, т.4, №4, с.76-89.
4. КРИЧЕВСКАЯ, А.А., ЛУКАШ, А.И., ШУГАЛЕЙ, В.С. и др. *Аминокислоты, их производные и регуляция метаболизма*. Ростов на Дону, 1983. 180 с.
5. НЕФЕДОВ, Л.И. *Формирование фонда свободных аминокислот и их производных в условиях метаболического дисбаланса / Дисс.докт.мед.наук*. Минск, 1992.
6. ДОНОС, А.А., ГАРАЕВА, С.Н., ЛЕОРДА, А.И. Профили свободных аминокислот в сыворотке крови как показатель иммунного статуса часто болеющих детей и детей с пневмонией. В: *Евразийский Союз ученых (ЕСУ). Медицинские науки*, 2015, №12 (21), с.60-63.
7. ДОНОС, А.А., ГАРАЕВА, С.Н., ЛЕОРДА, А.И., ПОСТОЛАТИ, Г.В. Процессы торможения и возбуждения в ЦНС у часто болеющих детей как показатель их психического здоровья. В: *Сборник публикаций мультидисциплинарного научного журнала «Архивариус» по материалам VII Международной научно-практической конференции «Наука в современном мире»*. Киев, 2016, с.126-129.
8. МЕНЬЩИКОВА, Е.Б., ЛАНКИН, В.З., ЗЕНКОВ, Н.К. и др. *Окислительный стресс. Преокиданты и антиоксиданты*. Москва, 2006. 556 с.
9. ЧЕСНОКОВА, Н.П., ПОНУКАЛИНА, Е.В., БИЗЕНКОВА, М.Н. и др. *Активация свободно-радикального окисления — эфферентное звено типовых патологических процессов*. Изд-во СГМУ, 2006. 177 с.

10. ЧЕШОКОВА, Н.П., МИХАЙЛОВ, А.В., МОРРИСОН, В.В. и др. *Инфекционный процесс*. Изд-во Академии естествознания, 2006. 484 с.
11. AFMAN, L., MÜLLER, M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. In: *J. Am. Diet. Assoc.*, 2006, 106, p.569-576.
12. ДНАНБИ, J.M., МОТЕ, P.L., WINGO, J. et al. Calories and aging alter gene expression for gluconeogenic, glycolytic and nitrogen metabolising enzymes. In: *Am J Physiol.*, 1999, 277(2), p.E352-360.
13. FRANCIS, G.A., FAYARD, E., PICARD, F., AUWERX, J. Nuclear receptors and the control of metabolism. In: *Annu. Rev. Physiol.*, 2003, 65, p.261-311.
14. LEE, C.K., KLOPP, R.G., WEINDRUCH, R. Gene expression of aging and its retardation by calorie restriction. In: *Science*, 1999, 285(5432), 1390-1393.
15. БЕСЕДНОВА, Н.Н. Регуляция иммунных процессов пептидами природного происхождения. В: *Антибиотики и химиотерапия*, 1999, №1, с.31-35.
16. TREGONING, J.S., SCHWARZE, J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. In: *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010, vol. 23(1), p.74-98.
17. БЕРЕЗОВ, Т.Т., КОРОВКИН, Б.Ф. *Биологическая химия*. Москва, 1998. 750 с.
18. БЕЛОКРЫЛОВ, Г.А., МОЛЧАНОВА, И.В., СОРОЧИНСКАЯ, Е.И. Способность некоторых иммунокислот, входящих в состав белка, стимулировать тимусзависимый иммунный ответ. В: *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, 1986, №7, с.4-17.
19. MÜLLER, M., KERSTEN, S. Nutrigenomics: goals and strategies. In: *Nat. Rev. Genet.*, 2003, 4, p.315-322.
20. БЕЛОКРЫЛОВ, Г.А., МОЛЧАНОВА, И.В. Количественная характеристика действия некоторых аминокислот на иммунный ответ. В: *Иммунология*, 1988, 36, с.61-64.
21. КУСКОВА, Т.К., БЕЛОВА, Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе. В: *Лечащий врач*, 2004, № 05, с.18-25.
22. ГАРАЕВА, С.Н., РЕДКОЗУБОВА, Г.В., ПОСТОЛАТИ, Г.В. *Аминокислоты в живом организме*. Кишинев, 2009. 550 с.
23. РАЕВСКИЙ, К.С. Возбуждающие аминокислоты, патология ЦНС и пути ее фармакологической коррекции. В: *Итоги науки и техники. Серия: Физиология человека и животных*. Москва, 1989, т.36, с.148-176.
24. BEN-ARI, Y., GAIARSA, J., TYZIO, R., KHAZIROV, R. GABA: a pioneer transmitter that excites neurons and generates primitive oscillations. In: *Physiol Rev.*, 2007, 87, p.1215-1284.
25. СИЛЬВЕСТРОВ, В.П. Пневмония: исторические аспекты и современность. В: *Терапевтический архив*, 2003, т.3, № 9, с.63-69.
26. ТАТАРЕНКО, Ю.А. Оптимизация терапии внебольничных пневмоний у детей раннего возраста. В: *Медицина и образование в Сибири*, 2012, № 3, с.67-72.
27. АРХИПОВ, В.И., КАПРАЛОВА, М.В., ПЕРШИНА, Е.В. Эксайтотоксичность и экспериментальные подходы к нейропротекции. В: *Современные проблемы науки и образования*, 2013, № 5, с.28-36.
28. BREUILLE, D., BECHEREAU, F., BUFFIERE, C. Beneficial effect of amino acid supplementation, especially cysteine, on body nitrogen economy in septic rats. In: *Clinical Nutrition*, 2006, 25, p.634-642.

Prezentat la 15.07.2016