

## АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНІ ВІДНОШЕННЯ У КРОВІ ХВОРИХ НА ГРВІ ДІТЕЙ ІЗ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ В ПОРОЖНИНІ РОТА

*Встановлено інтенсифікацію пероксидного окиснення ліпідів, про що свідчить збільшення вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в сироватці крові хворих на ГРВІ дітей на фоні дискоординації функціонування антиоксидантної системи, яка проявляється зростанням активності церулоплазміну, зниженням насиченості трансферину залізом та вмісту каталази в сироватці крові, підвищенням ендогенної інтоксикації, ступінь вираження яких залежить від тяжкості патологічного процесу.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** порожнина рота, респіраторні вірусні інфекції, діти, антиоксидантна система, пероксидне окиснення ліпідів.

**ВСТУП.** Відомо, що імунна система – один із найважливіших механізмів адаптації організму та потужний фактор, спрямований на збереження його антигенного гомеостазу, а особливість імунної системи дитини полягає в тому, що вона перебуває в стадії формування і розвитку, це й визначає своєрідність її реагування на антигенну стимуляцію [13, 15]. Відповідно до номенклатури ВООЗ [19], під імунологічною недостатністю первинного генезу розуміють генетичну неспроможність імунної системи реалізувати ту чи іншу ланку імунної відповіді [9, 10, 15, 17].

Вивченню стану неспецифічної резистентності організму при вірусних ураженнях, зокрема в розпал гострого герпетичного стоматиту, за показниками вільнорадикального пероксидного окиснення та ферментативного антиоксидантного захисту (АОЗ) присвячено поодинокі дослідження [5, 6, 11]. При запальних процесах посилюється пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), що забезпечує елімінацію патогенів, тоді як неконтрольований процес окиснення ліпідів може призвести до серйозних пошкоджень тканин [2, 3, 5, 7, 8, 13, 14]. Так, підвищення ПОЛ, зниження антиоксидантного захисту є головним фактором пошкодження слизової оболонки порожнини рота (СОПР), пародонта, слинних залоз при травмах, запальних процесах [6, 8, 14, 16, 18].

Досі недостатньо вивчено рівні захисних реакцій організму, стан реактивності організму

дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) з проявами захворювання в порожнині рота. Незважаючи на інтенсивні дослідження імунологічних реакцій у хворих на ГРВІ дітей, у вирішенні цієї проблеми залишається багато незрозумілого.

Метою дослідження було дати характеристику стану процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації хворих дітей при грипі, інших респіраторних вірусних інфекціях.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Проведено клінічне обстеження з виконанням комплексних лабораторних досліджень у 384 хворих на ГРВІ дітей. Із загального числа обстежених у 318 дітей була уражена тканина порожнини рота, з них легку форму діагностовано у 52 дітей, середньотяжку – в 185, тяжку – в 81 дитини. Контрольну групу склали діти відповідних вікових груп, хворі на ГРВІ без ураження порожнини рота (66 чол.).

Для оцінки рівня ендотоксемії у хворих дітей визначали маркери синдрому ендогенної інтоксикації – молекули середньої маси (МСМ). Концентрацію МСМ у крові визначали скринінг-методом у модифікації Н. І. Габрієляна і співавт. (1981) [4]. Стан неспецифічної резистентності організму вивчали за білками “гострофазних” запальних реакцій – церулоплазміном (ЦП) і трансферинном (ТФ), які є також представниками антиоксидантної системи, за методом Г. А. Бабенка (1968) [1], активність каталази

(КА) – одного з найважливіших ферментів АОЗ визначали за методом М. А. Королюка і співавт. (1988) [12]. Активність процесів ПОЛ оцінювали за рівнем у сироватці крові первинних і вторинних продуктів – дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати проведених нами досліджень активності антиоксидантних металоферментів показали, що у дітей із легкою формою ГРВІ з проявами захворювання в порожнині рота насиченість трансферину залізом достовірно знижена ( $0,182 \pm 0,002$ ) ум. од.) порівняно із хворими дітьми без ураження СОПР ( $0,210 \pm 0,001$ ) ум. од.) (табл. 1). Зниження вмісту заліза в сироватці крові, що спостерігали при легкій формі ГРВІ, було зумовлене, очевидно, порушенням мікроелементного обміну.

Зміни в системі антиоксидантного захисту – вироблення компонентів АОЗ відбувалися внаслідок активації пероксидного окиснення ліпідів. Визначення вмісту КА показало, що при легкій формі захворювання її вміст збільшувався до  $12,39 \pm 0,11$  мг  $H_2O_2$ /мкл. Очевидно, при легкому перебігу захворювання відбувалося компенсаторне збільшення рівня каталази у відповідь на інтенсифікацію ПОЛ.

Захисні, протиінфекційні функції в організмі людини виконує білок із властивостями ферментів – церулоплазмін [7]. Встановлено, що активність ЦП у сироватці крові при легкому перебігу ГРВІ з проявами захворювання в порожнині рота була достовірно вищою порівняно з іншими формами тяжкості захворювання і складала  $46,63 \pm 0,28$  ум. од. (у контрольній групі дітей –  $39,72 \pm 0,06$ ) ум. од.). Клінічний перебіг захворювання при цьому відзначався вираженими катаральними явищами СОПР – стоматитом, гінгівітом, яскравою гіперемією м'якого піднебіння, вираженим судинним рисунком.

Вивчення основних білків гострої фази у дітей із середньотяжкою формою ГРВІ з проявами захворювання в порожнині рота показало, що насиченість ТФ залізом достовірно знижена і становила  $0,171 \pm 0,001$  ум. од. Активність церулоплазміну в сироватці крові

дітей цієї групи достовірно більша порівняно з іншими формами тяжкості захворювання і складала  $55,92 \pm 0,04$  ум. од., найвищим даний показник був у дітей віком 1–3 роки, становлячи  $58,71 \pm 0,002$  ум. од. У цій віковій групі мали місце виражені симптоми інтоксикації організму, з місцевих проявів у порожнині рота відзначали поліморфізм, спостерігали також висипання на червоній облямівці губ. Що стосується каталази, то при середньотяжкій формі захворювання з проявами в порожнині рота відмічали суттєве зниження її рівня порівняно з показником групи хворих дітей без ураження СОПР ( $10,98 \pm 0,06$ ) мг  $H_2O_2$ /мкл. Зменшення рівня КА в сироватці крові хворих дітей при середньотяжкому перебігу патології становило  $8,68 \pm 0,02$  мг  $H_2O_2$ /мкл, що, очевидно, свідчить про напруженість цієї ланки АОЗ.

Вивчення фероксидазної активності, насиченості ТФ плазми крові залізом у дітей із тяжкою формою ГРВІ показало, що вона достовірно знижена і становила  $0,163 \pm 0,001$  ум. од. Активність ЦП у сироватці крові дітей, хворих на ГРВІ тяжкої форми з проявами на СОПР, достовірно вища порівняно з іншими формами захворювання і складала при тяжкій формі  $63,72 \pm 0,17$  ум. од. У цій групі обстежених хворих дітей спостерігали різке зниження рівня КА в сироватці крові до  $6,61 \pm 0,05$  мг  $H_2O_2$ /мкл, що, очевидно, свідчить про виснаження даної ланки АОЗ. Клінічний перебіг захворювання у цих дітей особливо тяжкий: загальноінтоксикаційний синдром організму був значно вираженим, з місцевих проявів у порожнині рота відзначали генералізований гінгівіт, наявність множинних ерозивних елементів ураження, геморагій, яскраву гіперемію м'якого піднебіння, піднебінних дужок, язичка, висипання міхурців на різних ділянках СОПР.

У результаті проведених клініко-лабораторних досліджень встановлено порушення обміну металоферментів – трансферину, церулоплазміну та каталази в організмі хворих на ГРВІ дітей, глибина яких залежить від тяжкості перебігу захворювання. Різке зниження насиченості залізом трансферину сироватки крові залежно від тяжкості захворювання на ГРВІ пов'язане,

Таблиця 1 – Оксидантно-прооксидантні відношення в сироватці крові хворих на ГРВІ дітей без ураження СОПР та з проявами захворювання в порожнині рота

Група обстежених хворих	Вміст КА, мг $H_2O_2$ /мкл	Активність ЦП, ум. од.	Насиченість ТФ залізом, ум. од.
Без ураження СОПР	$10,98 \pm 0,06^*$	$39,72 \pm 0,06^*$	$0,210 \pm 0,001^*$
Легка форма	$12,39 \pm 0,11^*$	$46,63 \pm 0,28^*$	$0,182 \pm 0,002^*$
Середньотяжка форма	$8,68 \pm 0,02^*$	$55,92 \pm 0,04^*$	$0,171 \pm 0,001^*$
Тяжка форма	$6,61 \pm 0,05^*$	$63,72 \pm 0,17^*$	$0,163 \pm 0,001^*$

Примітка. \* – наявна достовірна різниця ( $p < 0,05 - 0,01$ ).

очевидно, з великими затратами його в окисно-відновних процесах при розвитку захворювання з проявами запального процесу на слизовій оболонці порожнини рота.

У результаті дії інфекційного агента організм хворої дитини зазнає змін, що призводять до порушення обмінних процесів, у тому числі й обміну мікроелементів. Різке зниження рівня каталази (в 1,66 раза при тяжкому перебігу захворювання), яка бере участь в усіх видах тканинного дихання, в дезоксигенації гемоглобіну, руйнує перекиси водню, показало неспроможність цієї ланки АОЗ. Показники активності церулоплазміну, насиченості трансферину сироватки крові залізом і вмісту білкових фракцій є чутливими тестами, які можуть свідчити про відповідність морфологічних і патохімічних змін на слизовій оболонці порожнини рота при ГРВІ.

Аналіз отриманих результатів дає змогу припустити, що активність металоферментів, зв'язаних із мікроелементами міддю та залізом, відображає тяжкість перебігу захворювання, а виявлені зміни у хворих на ГРВІ дітей є закономірними, що дає право використовувати цей факт для діагностики тяжкості процесу.

Відомо, що запалення, викликане вірусами, мікроорганізмами, є індуктором оксидантного стресу, який призводить до утворення вільних радикалів. У свою чергу, патогенні мікроорганізми є прооксидантними агентами, які спричиняють загибель клітин та тканин. Мікроорганізми здатні ініціювати та підтримувати дисметаболічний стан, порушення процесів окиснювального фосфорилування, мембранного транспорту, блокаду імунних реакцій. Результат взаємодії макро- та мікроорганізму визначається співвідношенням токсикоз-дисметаболічного впливу мікробіоценозу та збереженістю бар'єрних і детоксикаційних потенцій організму. З огляду на це, становило інтерес вивчити роль оксидантного стресу в патогенезі вірусних респіраторних інфекцій.

Оскільки вірусна інфекція супроводжується інтоксикаційним синдромом, в основі якого лежить ендогенна інтоксикація через неспроможність систем детоксикації нейтралізувати токсичні метаболіти, ми оцінювали динаміку одного з

маркерів ендотоксикозу – молекул середньої маси. Як свідчать проведені дослідження, при всіх формах тяжкості перебігу захворювання відмічали інтенсифікацію ПОЛ, що проявлялася збільшенням вмісту ДК та МДА в сироватці крові (табл. 2).

Так, при легкому перебігу гострого вірусного стоматиту, спричиненого вірусом грипу, рівні ДК та МДА становили  $(1,52 \pm 0,001)$  ум. од./мл і  $(4,31 \pm 0,01)$  нмоль/мл відповідно (в контрольній групі дітей –  $(1,47 \pm 0,01)$  ум. од./мл та  $(3,25 \pm 0,02)$  нмоль/мл відповідно). Зі збільшенням тяжкості захворювання активність процесів ПОЛ підвищувалася, що підтверджувалося показниками ДК та МДА. Так, якщо при середньотяжкій формі ГРВІ з проявами захворювання в порожнині рота вони становили  $(1,71 \pm 0,01)$  ум. од./мл та  $(4,86 \pm 0,02)$  нмоль/мл, то при тяжкому перебігу захворювання –  $(1,93 \pm 0,007)$  ум. од./мл і  $(5,03 \pm 0,01)$  нмоль/мл відповідно.

Оцінюючи динаміку одного з основних маркерів ендотоксикозу – МСМ при різних формах тяжкості захворювання, ми встановили, що вже при легкому перебігу грипозного стоматиту істотно зростає рівень МСМ, який вдвічі перевищував такий показник у хворих дітей без ураження СОПР ( $(0,510 \pm 0,04)$  та  $(0,241 \pm 0,03)$  ум. од. відповідно). Найбільш виражене збільшення МСМ спостерігали при середньотяжкій ( $(0,736 \pm 0,03)$  ум. од.) і, особливо, тяжкій формах захворювання з проявами в порожнині рота, коли кількість МСМ зростала в 3,7 раза порівняно з даними дітей контрольної групи та становила  $(0,902 \pm 0,02)$  ум. од., що вказувало на ступінь інтоксикації.

Отримані дані свідчать про суттєве зростання рівня катаболічних процесів, що значною мірою порушувало імунологічні механізми захисту. Встановлено дискоординацію функціонування антиоксидантної системи, а саме підвищення активності в сироватці крові одного з потужних ферментів антиоксидантного захисту – церулоплазміну та значне зниження насиченості ТФ плазми крові залізом, – металоферментів, які ми розглядали як білки гострої фази. Особливо показовими є тривало існуючі високі показники металоферментів у крові хворих дітей, що

Таблиця 2 – Показники стану ПОЛ у крові хворих на ГРВІ дітей без ураження СОПР та з проявами захворювання в порожнині рота

Показник	Група обстежених хворих			
	без ураження СОПР	легка форма	середньотяжка форма	тяжка форма
ДК, ум. од./мл	$1,47 \pm 0,003^*$	$1,52 \pm 0,001^*$	$1,71 \pm 0,01^*$	$1,93 \pm 0,007^*$
МДА, нмоль/мл	$3,25 \pm 0,02^*$	$4,31 \pm 0,01^*$	$4,86 \pm 0,02^*$	$5,03 \pm 0,01^*$
МСМ, ум. од.	$0,241 \pm 0,03^*$	$0,510 \pm 0,04^*$	$0,736 \pm 0,03^*$	$0,902 \pm 0,02^*$

Примітка. \* – наявна достовірна різниця ( $p < 0,01$ ).

свідчать про затяжний перебіг захворювання, а відсутність їх нормалізації – про можливий розвиток ускладнень.

**ВИСНОВКИ.** У результаті проведених досліджень встановлено інтенсифікацію процесів ПОЛ, що відбувалась при всіх формах тяжкості перебігу гострого вірусного стоматиту, спричиненого вірусом грипу, особливо в дітей із тяжким перебігом патологічного процесу. Недостатність залізов'язувальних білків відіграє важливу роль у сприйнятливості дітей до інфекції, особливо в ранньому дитячому віці, коли інші механізми захисту остаточно ще не сформовані, впливаючи на захист організму дитини від інвазії мікроорганізмів, вірусів.

Гострі респіраторні вірусні інфекції характеризуються пригніченням системи кровотворення, що підтверджується порушенням обміну металоферментів, інтенсифікацією ПОЛ, про що свідчить збільшення вмісту ДК та МДА в сироватці крові на фоні дискоординації функціонування антиоксидантної системи, яка проявляється зростанням активності церулоплазміну, зниженням насиченості трансферину залізом і вмісту каталази в сироватці крові, підвищенням ендогенної інтоксикації, ступінь вираження яких залежить від тяжкості патологічного процесу.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення імунологічних реакцій у дітей із проявами ГРВІ в порожнині рота.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабенко Г. А. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях / Г. А. Бабенко. – К. : Здоров'я, 1968. – 64 с.
2. Бєленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Бєленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1–2. – С. 43–45.
3. Видиборець С. В. Трансферин: клінічне значення та лабораторна діагностика порушень / С. В. Видиборець // Лаб. діагностика. – 2010. – № 2. – С. 30–33.
4. Габриэлян Н. И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях / Н. И. Габриэлян, А. А. Дмитриев, Г. П. Кулаков // Клинич. медицина. – 1981. – № 10. – С. 38–42.
5. Гевкалюк Н. О. Деякі показники активності антиоксидантних металоферментів у дітей, хворих на гострий герпетичний стоматит / Н. О. Гевкалюк, А. О. Клименко // Укр. біохім. журн. – 2002. – 74, № 4а. – С. 120–121.
6. Гевкалюк Н. А. Состояние окислительного гомеостаза у детей, больных острым герпетическим стоматитом / Н. А. Гевкалюк // Совр. стоматология. – 2005. – № 4. – С. 71–72.
7. Голотюк В. В. Можливість корекції церулоплазміном ендогенної інтоксикації, що зумовлена обструкцією ободової кишки / В. В. Голотюк // Онкологія. – 2001. – 3, № 4. – С. 286–289.
8. Грудянов А. И. Биохимические исследования различных физиологических сред и тканей при воспалительных заболеваниях пародонта (литературный обзор) / А. И. Грудянов, К. Е. Москалев // Пародонтология. – 2007. – № 4. – С. 3–13.
9. Жаворонков А. А. Иммунные функции трансферина / А. А. Жаворонков, А. В. Кудрин // Гематол. и трансфузиол. – 2010. – № 2. – С. 40–41.
10. Зак К. П. Большие гранулосодержащие лимфоциты в патологии / К. П. Зак, Л. П. Киндзельский, А. К. Бутенко. – К. : Наукова думка, 1999. – 163 с.
11. Клименко А. О. Стан деяких металопротеїдів при гострому герпетичному стоматиті у дітей / А. О. Клименко, Н. О. Гевкалюк // Наукові записки з питань медицини, біології, хімії, аграрії та сучасних технологій навчання / під ред. Я. І. Федонюка. – К., 1997. – Вип. 1. – С. 239–240.
12. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
13. Липагина А. А. Диагностическое и прогностическое значение исследования белков острой фазы и иммуноглобулинов у новорожденных детей из группы риска по развитию гнойно-септических заболеваний : дис. ... канд. мед. наук / А. А. Липагина. – М., 2000. – 179 с.
14. Интегральный коэффициент, характеризующий свободнорадикальное окисление и антиоксидантную защиту и новый "остаточный" коэффициент, отражающий результативность применения антиоксидантов при пародонтите / Ю. А. Петрович, Т. И. Лемецкая, М. Н. Пузин, Т. В. Сухова // Стоматология. – 2008. – 80, № 1. – С. 38–41.
15. Стефани Д. В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев. – М. : Медицина, 1996. – 384 с.
16. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Л. А. Цветкова, С. Д. Арутюнов, Л. В. Пе-

трова, Ю. Н. Перламутров. – М. : Медпресс-информ, 2005. – С. 66–69.

17. Шепелев А. П. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А. П. Шепелев, И. В. Корниенко, А. В. Шестополов, А. Ю. Антипов // Вопр. мед. химии. – 2001. – 46, № 2. – С. 110–116.

18. Surna A. Microbiological and biochemical characteristics of inflammatory tissues in the periodontium / A. Surna, J. Sakalauskiene, A. Vitkauskiene // Medicina (Kaunas). – 2009. – 44, № 3. – P. 201–210.

19. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries/WHO/ARI/93.90/, Geneva, 1993.

**Н. А. Гевкалюк**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## **АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНЫЕ ОТНОШЕНИЯ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ОРВИ ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПОЛОСТИ РТА**

### **Резюме**

*Установлено интенсификацию пероксидного окисления липидов, о чем свидетельствует увеличение содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в сыворотке крови больных ОРВИ детей на фоне дискоординации функционирования антиоксидантной системы, которая проявляется возрастанием активности церулоплазмينا, снижением насыщенности трансферрина железом и содержания каталазы в сыворотке крови, повышением эндогенной интоксикации, степень выраженности которых зависит от тяжести патологического процесса.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** полость рта, респираторные вирусные инфекции, дети, антиоксидантная система, пероксидное окисление липидов.

**N. O. Hevkalyuk**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## **ANTIOXIDANT-RELATED BLOOD PROOXIDATIVE PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY SYMPTOMS OF CHILDREN WITH THE DISEASE IN THE MOUTH**

### **Summary**

*There was set the intensification of lipid peroxidation, as evidenced by the increasing content of DC and MDA in serum of patients with ARVI children on the background discoordination functioning of the AOC, which manifests itself in an increase in activity of ceruloplasmin and the decrease in saturation of transferrin and iron content of catalase in blood serum, the growth of endogenous intoxication, the severity of which depends on the severity of the pathological process.*

**KEY WORDS:** oral cavity, respiratory infections, children, antioxidant system, lipid peroxidation.

Отримано 02.10.15

**Адреса для листування:** Н. О. Гевкалюк, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.