

рих, що отримували комбіновану гіполіпідемічну терапію статинами та фібратами, не дозволили досягти належного рівня якості життя за шкалами психічного здоров'я, що, у свою чергу, не дозволило досягти високого рівня інтегрального показника якості життя.

2. Збільшення побічних ефектів при використанні комбінованої терапії статинами та фібратами, у тому числі зростання депресивних і тривожних розладів, відповідно до результатів вивчення якості життя, потребує введення додаткових методів впливу для корекції даних порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. М. Інноваційні наукові технології і пріоритети в кардіології / В. М. Коваленко // Журнал НАМН України. – 2011. – № 1. – С. 7–10.

2. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини : Наказ МОЗ України № 816 від 23.11.2011 р. // Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я. – 2012. – № 1. – С. 60–69.

3. *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease* [Electronic resource] / F. Taylor, K. Ward, T. H. Moore [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – CD004816. – Режим доступу : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004816.pub4/full>.

4. Niu Y. G. Very-low-density lipoprotein: complex particles in cardiac energy metabolism [Electronic resource] / Y. G. Niu, R. D. Evans // *J. Lipids.* – 2011. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21773049>.

5. *Preventing cardiovascular disease among Canadians: what are the potential benefits of treating hypertension or dyslipidemia?* / S. A. Grover, L. Coupal, M. Kaouache, I. Lowensteyn // *Can. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 23 (6). – P. 467–473.

6. Seth Loomba R. Fibrates: where are we now? / R. Seth Loomba, R. Arora // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 3 (1). – P. 91–96.

7. Ягєнський А. В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / А. В. Ягєнський, І. М. Сікарчук // *Внутренняя медицина.* – 2007. – № 3. – С. 57–62.

8. Jenkinson C. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age / C. Jenkinson, A. Coulter, L. Wright // *BMJ.* – 1993. – Vol. 306 (6890). – P. 1437–1440.

9. *Информация о международном центре исследования качества жизни* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.quality-life.ru/ocentre.php>.

10. Kovalenko V.M. Innovative science and technology priorities in cardiology. *Journal NAMS of Ukrain* 2011; 1: 7-10.

11. Decree of the Ministry of Health Ukraine N 816 of 23.11.2011 p. On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care based on evidence-based medicine. [Text] *Collection of policy papers on Health* 2012; 1: 60-69.

12. Taylor F., Ward K., Moore T.H., Burke M., Davey Smith G., Casas J.P., Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; Issue 1. Art. No: CD004816. DOI:10.1002/14651858.CD004816.pub3.

13. Niu Y.G., Evans R.D. Very-low-density lipoprotein: complex particles in cardiac energy metabolism. *Journal of Lipid Research* 2011; Article ID 189876, 9 pages.

14. Grover S.A., Coupal L., Kaouache M., Lowensteyn I. Preventing cardiovascular disease among Canadians: what are the potential benefits of treating hypertension or dyslipidemia? *Can. J. Cardiol.* 2007; 23 (6): 467-473.

15. Seth Loomba R., Arora R. Fibrates: where are we now? *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2009; 3 (1): 91-96.

16. Yagensky A.V., Sikarchuk I.M. Assessment of quality of life in modern medical practice. *Internal Medicine* 2007; 3: 57-62.

17. Jenkinson C., Coulter A., Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993; 306 (6890): 1437-1440.

18. Information about the International Centre Quality of Life Research [Electronic resource]. Access mode: <http://www.quality-life.ru/ocentre.php>.

Надійшла 1.10.2014

УДК 577.15+547.466.64+613.952+618.333

З. Р. Кочерга, Г. М. Ерстенюк

ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ ГЛУТАТИОНОВОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
Івано-Франківськ, Україна

УДК 577.15+547.466.64+613.952+618.333

З. Р. Кочерга, Г. М. Эрстенюк

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Ивано-Франковск, Украина

У 52 здоровых новорожденных и 56 новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития (ЗВУР) изучено функциональное состояние ферментативной системы детоксикации ксенобиотиков. В состав системы входят восстановленный глутатион и ферменты, которые обес-



печивають регенерацію відновленого глутатіону з окисненої форми: глутатіонпероксидаза (GPO), глутатіонредуктаза (GRD) і глутатіон-S-трансфераза (GST). Виявлено достовірне переважання активності GPO і GST у здорових новонароджених відповідно в 1,35 і 2,03 рази ($p < 0,05$). Відзначено тенденція до переважання фермента GRD у здорових новонароджених Прикарпаття порівняно з новонародженими з ЗВУР. Отримані результати можуть свідчувати про краще функціонування у здорових новонароджених захисних антирадикальних систем порівняно з новонародженими з ЗВУР.

Ключові слова: ферментативна активність, система детоксикації ксенобіотиків, синдром затримки внутрішнього розвитку.

UDC 577.15+547.466.64+613.952+618.333

Z. R. Kocherga, H. M. Ersteniuk

CLINICAL FEATURES OF GLUTATHIONE SYSTEM ENZYME ACTIVITY IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

The Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The study of functional status of enzymatic systems detoxifying xenobiotics has been conducted with the aim of investigating the correlation between enzymatic activity of glutathione system in 52 healthy newborns and 56 newborns with intrauterine growth restriction (IUGR) syndrome. The glutathione system includes reduced glutathione and enzymes which provide regeneration of reduced glutathione from the oxidized form: glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GRD) and glutathione-S-transferase (GST). The study revealed that the GPO and GST activity levels in healthy newborns were 1.35 and 2.03 times higher ($p < 0.05$). The tendency for GRD enzyme predominance was noticed in healthy newborns from Precarpathian region as compared to IUGR newborns. The obtained findings may be the indicative of better functioning of antiradical protective systems in healthy newborns in comparison with IUGR ones.

Key words: enzymatic activity, xenobiotic detoxification system, syndrome of intrauterine growth restriction.

Вступ

Проблемі адекватної діагностики функціонального стану внутрішньоутробного розвитку плода протягом останнього часу присвячено достатню кількість публікацій. Відхилення у нормальному стані внутрішньоутробного розвитку плода та розвиток плацентарної недостатності впливають на виникнення перинатальних захворювань, які ускладнюють ранній неонатальний період, сприяють розвитку хронічної патології не тільки на першому році життя, але й у шкільному віці. При плацентарній недостатності та під впливом численних екзогенних факторів розвивається гіпоксична фетопатія, при якій уповільнюється загальний розвиток плода, становлення його функціональних систем, що призводить до формування синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода, його морфофункціональної незрілості [1; 2]. Індукторами розвитку гіпоксичної фетопатії можуть бути фактори біологічного, хімічного та радіаційного походження, ендогенні мета-

боліти, які утворюються в материнському організмі під дією шкідливих чинників, ксенобіотиків, ліків [3; 4].

Тому актуальним є пошук маркерів детоксикаційних систем в організмі матері і новонародженого, які дозволять прогнозувати виникнення перинатальної патології та розробити профілактичні заходи.

Відомо, що ушкоджувальній дії вільних радикалів і перекисних сполук перешкоджає багатоконпонентна система антиоксидантного захисту, одне з провідних місць у якій посідає система глутатіону, яка внутрішньоклітинно забезпечує детоксикацію та інактивацію ушкоджувальних чинників. До складу системи глутатіону входять відновлений глутатіон і ферменти, які забезпечують регенерацію відновленого глутатіону з окисненої форми. До цих ферментів належить глутатіонпероксидаза (GPO), глутатіонредуктаза (GRD) та глутатіон-S-трансфераза (GST). У зв'язку з вищесказаним, вивчення стану системи глутатіону, зокрема при синдромі ЗВУР, може мати не лише науково-теоретичне, а й практичне значення.

Мета роботи — вивчення взаємозв'язку між ферментативною активністю глутатіонової системи у здорових новонароджених і новонароджених із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Матеріали та методи дослідження

Функціональний стан ферментативної системи детоксикації ксенобіотиків вивчали у 56 новонароджених зі ЗВУР (основна група) та 52 здорових новонароджених (група порівняння). Усі новонароджені та їх матері були жителями Івано-Франківської області.

Активність GPO оцінювали з реакції взаємодії відновленого глутатіону з гідроперекисом трет-бутилу [5], GRD визначали за швидкістю зміни оптичної щільності при 340 нм, зумовленої окисненням НАДФ•Н [6]. Активність GST оцінювали за швидкістю утворення глутатіон-S-кон'югатів між відновленим глутатіоном і 1-хлор-2,4-динітробензолом [7]. Для статистичного аналізу отриманих даних використовували методи програмного забезпечення Microsoft Excel.



Активність ферментів глутатіонової системи у новонароджених Івано-Франківської області, $M \pm m$

Активність ферментів, мкмоль/(хв·мг)	Досліджувана група	
	Здорові новонароджені, n=52	Новонароджені зі ЗВУР, n=56
GPO	0,353±0,080	0,261±0,060*
GRD	0,069±0,080	0,058±0,120
GST	0,345±0,160	0,168±0,100*

Примітка. * — вірогідність відмінностей з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

Внаслідок метаболічних перетворень речовин в організмі людини утворюються вільні радикали, які мають високу хімічну активність, спричинюють процеси пероксидації ліпідів, білків, нуклеїнових кислот. Утворившись в організмі, вони вступають у взаємодію зі структурами клітини, призводять до їх ушкодження, найчастіше мембрани, і зумовлюють розвиток патологічного процесу. Ушкоджувальний вплив вільних радикалів зменшують ферменти антиоксидантного захисту, зокрема системи глутатіону. У нашому дослідженні ферментів глутатіонової системи встановлено, що активність GPO у здорових новонароджених статистично вірогідно у 1,35 разу переважала показник у новонароджених зі ЗВУР (табл. 1). Цей факт може бути доказом того, що при ЗВУР антиоксидантний статус організму є нижчим, ніж у здорових новонароджених. Оскільки GPO — один із найважливіших ферментів, що запобігає виникненню і розвитку процесів пероксидації, за рахунок руйнування та інактивації перекису водню і гідропероксидів зниження активності GPO у дітей зі ЗВУР опосередковано може вказувати на нагромадження пероксидних радикалів токсичних сполук кисню.

Відомо, що у реакціях, які каталізуються GPO, утворюється окиснений глутатіон (GSSG), для його відновлення у клітинах існує спеціальний фермент — GRD [8]. Саме GRD підтримує високу внутрішньоклітинну концентрацію відновленого глутатіону (GSH), каналізуючи зворотне NAFDFH-залежне відновлення GSSG з утворенням двох молекул GSH. Тому наступним етапом роботи було дослідження активності GRD. Нами виявлено тен-

денцію до переваги GRD у здорових новонароджених порівняно з такою у новонароджених зі ЗВУР (див. табл. 1). Подібні дані отримані при дослідженні соматичної патології вагітних, зокрема при хронічному гепатиті С [9].

Не менш важливою у системі детоксикації ксенобіотиків і зниженні активності прооксидантних чинників є GST. Основна функція GST — захист клітин від ксенобіотиків і продуктів перекисного окиснення за допомогою їх відновлення, приєднання до субстрату молекули глутатіону або нуклеофільного заміщення гідрофобних груп. Цей фермент кон'югує з GSH токсичні продукти і тим самим сприяє їх виведенню з організму. Отримані результати переконливо доводять високу активність GST у здорових новонароджених — у 2,05 разу порівняно з новонародженими зі ЗВУР.

Проведені дослідження активності ферменту GST у дітей, що проживали на різних екологічних територіях, показали коливання у діапазоні значень від 0,15 до 3,26 мкмоль/(хв·мг). Іншими вченими доведено зниження активності GST у групі дітей з регіону з інтенсивним забрудненням повітря порівняно з групою дітей, які проживали в екологічно чистій зоні. Даний факт можна пояснити виснаженням механізмів адаптації в умовах довготривалого впливу ксенобіотиків на організм дітей [10]. Аналіз отриманих нами ре-

зультатів показав, що активність GST у здорових новонароджених тільки у 46,66 % була в діапазоні 0,11–0,30. У групі новонароджених зі ЗВУР низький рівень активності ферменту спостерігався у 58,24 % дітей.

Ефективність детоксикації ксенобіотиків у організмі залежить від функціональної повноцінності ферментних систем, що відповідають за їх біотрансформацію. Продукція цих ферментів кодується відповідними генами. Наявність у генотипі певних алелів може спричинити зниження активності ферменту, що робить носіїв таких алелів більш чутливими до несприятливого екзогенного впливу [11]. У результаті наших попередніх досліджень встановлено асоціації делеційних алелів генів *GSTT1* та *GSTM1* із синдромом ЗВУР і вивчено розподіл алелів генів *GSTT1* та *GSTM1* у новонароджених, матері яких проживають на забруднених територіях. З позиції функціональної генетики, украй важливим є визначення активності ферментних систем біотрансформації ксенобіотиків, адже існування функціональних відмінностей між алелями в межах одного локусу зумовлюють алельну диференціацію в експресії рівня білка, ефективності транспортної функції, активності, термостабільності ферменту, імунної відповіді тощо. Тому дослідження нами активності ферментів GST є важливим доповненням до вивчення ролі



глутатионової системи у стійкості до екзо- й ендогенних чинників.

Отже, отримані результати доводять, що у новонароджених зі ЗВУР активність ферментів системи антиоксидантного захисту (GPO, GRD, GST) є нижчою порівняно з такою у здорових новонароджених.

Висновки

1. Виявлено вірогідну перевагу активності GPO та GST у здорових новонароджених відповідно у 1,35 та 2,03 рази ($p < 0,05$) порівняно з такою у дітей зі ЗВУР.

2. Установлено тенденцію до збільшення активності ферменту GRD у здорових новонароджених Прикарпаття порівняно з такою у новонароджених зі ЗВУР.

3. Отримані результати можуть свідчити про краще функціонування у здорових новонароджених захисних протирадикальних систем порівняно з таким у новонароджених зі ЗВУР.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні кореляційних зв'язків між розподілом алелів генів *GSTT1* та *GSTM1* й активністю ферментів детоксикації ксенобіотиків у новонароджених при різних патологічних станах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Павлишин Г. А. Особливості структурно-функціональних змін печінки у новонароджених при перинатальних інфекціях / Г. А. Павлишин, М. С. Гнатюк // Сучасна педіатрія. – 2005. – № 4. – С. 157–159.

2. Третьякова М. Б. Особенности агрегационной активности тромбоцитов в цельной крови и богатой тромбоцитами плазме у новорожденных с задержкой внутриутробного развития / М. Б. Третьякова // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 8–11.

3. Шунько Є. Є. Впровадження Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні / Є. Є. Шунько // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, № 1. – С. 10–16.

4. Ревазова Ю. А. Генетические подходы к оценке безопасности факторов среды обитания человека / Ю. А. Ревазова, В. С. Сурков // Вестник РАМН. – 2001. – № 10. – С. 77–80.

5. Власова С. Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Переслягина // Лабораторное дело. – 1990. – № 8. – С. 19–21.

6. A longitudinal study of the effect of GSTT1 and GSTM1 gene copy number on survival / L. Christiansen, C. Brasch-Andersen, L. Bathum [et al.] // Mech Ageing Dev. – 2006. – Vol. 127, N 7. – P. 597–599.

7. Hayes J. D. Glutathione Transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // Ann Rev Pharm Toxicol. – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.

8. Іванникова О. Є. Стан глутатионової протиперекисної системи й інтерфероногенезу у вагітних, хворих на хронічний гепатит С / О. Є. Іванникова // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 3. – С. 43–46.

9. Особливості активності глутатион-S-трансферази в організмі дітей в умовах дії різних факторів забруднення довкілля / С. О. Печеник, Н. С. Лук'яненко, Г. Р. Акоюн [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 3. – С. 76–80.

10. The Role of genetic Polymorphisms in Environmental Health / N. Samir, I. Kelada, L. David [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2003. – N 111. – P. 1055–1064.

11. Спицын В. А. Экологическая генетика человека / В. А. Спицын // Наследственные болезни : нац. руководство / под ред. Н. П. Бочкова, Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 244–283.

REFERENCES

1. Pavlyshyn H.A., Hnatiuk M.S. Clinical features of structural-and-functional changes of the liver in newborns with perinatal infections. *Suchasna pediatriia* 2005; 4: 157-159.

2. Tretiakova M.B. Clinical features of aggregative thrombocytes activity in whole blood and platelet-rich plasma in newborns with intrauterine growth restriction. *Pediatriia* 2005; 3: 8-11.

3. Shun'ko Ye.Ye. Implementation of the further development of perinatal care concept in Ukraine. *Neonatology, khirurgiya ta perynatalna medytsyna* 2011; 1: 10-16.

4. Revazova Yu.A., Surkov V.S. Genetic approaches to human habitat factors' evaluation. *Vestnik RAMN* 2001; 10: 77-80.

5. Vlasova S.N., Shabunina E.I., Pereslyagina I.A. Activity of glutathione-dependent enzymes of erythrocytes at chronic liver diseases in infants. *Laboratornoe delo* 1990; 8: 19-21.

6. Christiansen L., Brasch-Andersen C., Bathum L., Kruse T.A., Christensen K. A longitudinal study of the effect of GSTT1 and GSTM1 gene copy number on survival. *Mech Ageing Dev.* 2006; 127 (7): 597-599.

7. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione Transferases. *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.* 2005; 45: 51-88.

8. Ivannykova O.Ye. State of glutathione antioxidant system and interferonogenesis in pregnant patients with chronic hepatitis C. *Odeskyi medychnyi zhurnal* 2010; 3: 43-46.

9. Pechenyk S.O., Lukianenko N.S., Akopian H.R. et al. Clinical features of glutathione-S-transferase in child's organism under the influence of different contamination factors. *Odeskyi medychnyi zhurnal* 2007; 3: 76-80.

10. Samir N., Kelada I., David L. et al. The Role of genetic Polymorphisms in Environmental Health. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1055-1064.

11. Spitsin V.A., Bochkova N., Ginter E., Puzyreva V.P. (eds.) Ecological genetics of human Hereditary disease. National guide. Moscow, GEOTAR-Media, p. 244-283.

Надійшла 26.08.2014

