

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"

Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research & Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials
Directory

**KLINICHNA TA
EKSPERIMENTAL'NA
PATOLOGIYA**

**CLINICAL & EXPERIMENTAL
PATHOLOGY**

На всі статті, опубліковані в журналі «Клінічна та експериментальна патологія»,
встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Т. XVII, №2 (64), 2018

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

**Свідчення про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор
В. Ф. Мислицький

Перший заступник головного редактора
С. С. Ткачук

Відповідальні секретарі:
С. Є. Дейнека
О. С. Хухліна

Секретар
Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:
д. мед. н., проф. Л. І. Власик
д. мед. н., проф. О. К. Колоскова
д. мед. н., проф. І. А. Плеш

Редакційна колегія:

Булик Р. Є.
Власик Л. І.
Денисенко О. І.
Іващук О. І.
Ілащук Т. О.
Колоскова О. К.
Коновчук В. М.
Масікевич Ю. Г.
Пашковський В. М.
Плеш І. А.
Полянський І. Ю.
Сорокман Т. В.
Федів О. І.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.
Тел./факс: (0372) 553754. **E-mail** myslytsky@gmail.com vfmyslickij@bsmu.edu.ua
Повнотекстова версія журналу представлена на сайті <http://www.bsmu.edu.ua/files/KEP/>
Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки ім. В.В.Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line.

Реферати статей публікуються в "**Українському реферативному журналі**", серія "Медицина"

Редакційна рада:

проф. А.В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); акад. РАН, проф. І.Г. Акмаєв (Москва, Російська Федерація); проф. Е.М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. А.І. Березнякова (Харків, Україна); проф. З.В. Братусь (Київ, Україна); проф. Т.М. Досаєв (Алмати, Республіка Казахстан); чл.-кор. НАН України, проф. В.М. Єльський (Донецьк, Україна); проф. І.М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Ю.М. Колесник (Запоріжжя, Україна); акад. АН ВШ України, проф. С.С. Костишин; проф. М. В. Кришталь (Київ, Україна); чл.-кор. АМН України, проф. В.А. Міхнєв (Київ, Україна); чл.-кор. НАМН України, проф. М.Г. Проданчук; акад. АМН, чл.-кор. НАН України, О.Г. Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф. Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р.С. Стойка (Львів, Україна); акад. НАМН, чл.-кор. НАН України М.Д. Тронько; проф. В. В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В.О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. Шумаков В. О. (Київ, Україна).

Наказом Міністерства освіти і науки України від 06.11.2014 р., № 1279 журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку наукових фахових видань України

Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням вченої ради вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет (протокол № 9 від 24.05.2018 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами

Комп'ютерний набір і верстка -
М.П. Мотрук
Наукове редагування - редакції

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування.

Редагування англійського тексту - Г. М. Лапи

Передрук можливий за письмової згоди редколегії.

Коректор - І.В. Зінченко

Група технічно- інформаційного забезпечення:
І.Б. Горбатюк
Л.І. Сидорчук,
В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018

© "Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2018

© **Clinical and experimental pathology (Clin. and experim. pathol), 2018**
Founded in 2002
Publishing four issues a year

© "Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим. патол.), 2018

АКТИВНІСТЬ ГЛУТАТІОНЗАЛЕЖНИХ ФЕРМЕНТІВ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ПАТОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ РАННЬОЇ ПОСТНАТАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ

А.Г. Бабінцева

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Ключові слова:
доношена
новонароджена
дитина,
оксидативний
стрес, гостре
пошкодження
нирок, глутатіон,
глутатіонзалежні
ферменти.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №2
(64). С.03-08.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.2.64.2018.95

E-mail: babintseva@
bsmu.edu.ua

Мета - визначити активність глутатіонзалежних ферментів у еритроцитах та плазмі крові доношених новонароджених дітей залежно від ступеня тяжкості патологічного перебігу раннього неонатального періоду та ренальної дисфункції. **Матеріали і методи.** Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 40 здорових доношених дітей; 41 дитини з перинатальною патологією помірного ступеня тяжкості; 36 дітей з перинатальною патологією тяжкого ступеня без гострого пошкодження нирок (ГПН); 30 дітей з перинатальною патологією тяжкого ступеня та ГПН. Визначено в еритроцитах крові активності глутатіонредуктази (ГР) та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ); у плазмі крові - активності глутатіон-S-трансферази (Г-S-T), γ-глутамілтрансферази (ГГТ) та вмісту HS-груп. **Результати.** У доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією помірного ступеня тяжкості встановлено компенсаторну активацію більшості ферментативних компонентів глутатіонової системи (Г-6-ФДГ, Г-S-T, ГГТ та HS-груп), що сприяло відносній сталості життєво важливих функцій організму. Прояви тяжкої перинатальної патології у дітей цієї гестаційної когорти супроводжувалися пригніченням активності більшості ланок системи глутатіонзалежних ферментів, що призвело до глибоких поліорганных пошкоджень. Формування ГПН у критично хворих новонароджених дітей поєднано зі статистично значимо меншою активністю ГР, Г-S-T, ГГТ порівняно з дітьми без проявів тяжкої ренальної дисфункції.

Висновки. Виснаження активності глутатіонзалежних ферментів є одним із факторів, які спричиняють порушення захисних функцій глутатіону та призводять до формування поліорганных пошкоджень, у тому числі тяжкої ренальної дисфункції.

Ключевые слова:
доношенный
новорождённый
ребёнок,
оксидативный
стресс, острое
повреждение
почек, глутатион,
глутатион-
зависимые
ферменты.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.17, №2
(64). С.03-08.

АКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОНЗАВИСИМЫХ ФЕРМЕНТОВ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ РАННЕЙ ПОСТНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ

А.Г. Бабінцева

Цель. Определить активность глутатионзависимых ферментов в эритроцитах и плазме крови доношенных новорождённых детей в зависимости от степени тяжести патологического течения раннего неонатального периода и ренальной дисфункции.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-параклиническое обследование 40 здоровых доношенных детей; 41 ребёнка с перинатальной патологией умеренной степени тяжести; 36 детей с перинатальной патологией тяжёлой степени без острого повреждения почек (ОПП); 30 детей с перинатальной патологией тяжёлой степени и ОПП. Определено в эритроцитах крови активности глутатионредуктазы (ГР) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ); в плазме крови - активности глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) и количество HS-групп.

Результаты. У доношенных новорождённых детей с перинатальной патологией умеренной степени тяжести установлено компенсаторную активацию большинства ферментативных компонентов глутатионової системи (Г-6-ФДГ, Г-S-T, ГГТ и HS-групп), что способствовало относительному постоянству жизненно важных функций организма. Проявления тяжёлой перинатальной патологии у детей данной гестационной когорты сопровождалась угнетением активности большинства звеньев системы глутатионзависимых ферментов, что привело к глубоким полиорганным повреждениям. Формирование ОПП у критически больных доношенных детей ассоциировано со статистически значимо меньшей активностью ГР, Г-S-T, ГГТ в сравнении с детьми без проявлений тяжёлой ренальной дисфункции.

Выводы. Истощение активности глутатионзависимых ферментов является одним из факторов, которые приводят к нарушениям защитных функций глутатиона и обуславливают формирование полиорганных повреждений, в том числе тяжёлой ренальной дисфункции.

Key words: term newborn, oxidative stress, acute kidney lesion, glutathione, glutathione-dependent enzymes.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №2 (64). P.03-08.

ACTIVITY OF GLUTATHIONE-DEPENDENT ENZYMES IN TERM NEWBORNS WITH PATHOLOGICAL COURSE OF EARLY POSTNATAL ADAPTATION

A. Babintseva

Objective - to determine activity of glutathione-dependent enzymes in the erythrocytes and blood plasma in term newborns depending on the degree of severity of early neonatal period pathological course and renal dysfunction.

Material and methods. A comprehensive clinical-paraclinical examination of 40 healthy term children, 41 children with moderate perinatal pathology, 36 children with severe perinatal pathology without acute kidney lesion (AKL), 30 children with severe perinatal pathology and AKL was conducted. Activity of glutathione reductase (GR) and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDG) in the blood erythrocytes; activity of glutathione-S-transferase (G-S-T), γ -glutamyl transferase (GGT) in the blood plasma and the content of HS-groups were determined.

Results. Compensatory activation of the majority of glutathione system enzymatic components (G-6-PDG, G-S-T, GGT, and HS-groups) has been found in term newborns with moderate perinatal pathology promoting a relative stability of vital body functions. The signs of severe perinatal pathology in children of the given gestation cohort were associated with inhibition of activity of the majority of the links in the system of glutathione-dependent enzymes resulting in deep multiple organ lesions. Formation of AKL in critically sick newborns is associated with statistically less activity of GR, G-S-T, GGT, as compared to children without signs of severe renal dysfunction.

Conclusion. Exhaustion of the activity of glutathione-dependent enzymes is one of the factors causing disturbance of protective glutathione functions and stipulate the formation of multiple organ lesions including severe renal dysfunction.

Вступ

Одним з основних компонентів антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) живих організмів є система "глутатіон-глутатіонзалежні ферменти", яка містить його відновлену (GSH) та окислену (GSSG) форми, ферменти синтезу та катаболізму, а також механізми між- та внутрішньоклітинного транспорту. Глутатіон відіграє ключову роль у підтримці редокс-статусу клітин, бере участь у нейтралізації токсичних електрофільних сполук завдяки прямому контакту з активними формами кисню (АФК) або через активацію ферментів біотрансформації; регуляції вільнорадикальних процесів шляхом блокади та виділення вільних радикалів; підтримці есенціального тіолового статусу білків та модуляції їх активності завдяки посттрансляційній модифікації; збереженню основного пулу цистеїну; модуляції синтезу ДНК; підтримці гомеостазу оксиду азоту; регуляції процесів некрозу та апоптозу [1, 2]. У клінічних та експериментальних дослідженнях показано важливу роль порушень міжкомпонентної взаємодії системи "глутатіон-глутатіонзалежні ферменти" у формуванні гострого пошкодження нирок (ГПН) та хронічної ниркової недостатності [3, 4]. Слід зауважити, що залишається недостатньо вивченою патогенетична роль дисбалансу компонентів глутатіонової антиоксидантної системи у формуванні дезадаптаційних синдромів та нозологічних одиниць у новонароджених дітей, у тому числі ренальної дисфункції [5].

Мета роботи

Визначити активність глутатіонзалежних ферментів у доношених новонароджених дітей залежно від ступеня тяжкості патологічного перебігу раннього неонатального періоду та ренальної дисфункції.

Матеріал і методи дослідження

Проведено когортне проспективне дослідження, у ході якого здійснено комплексне клініко-параклінічне обстеження 41 дитини з проявами патологічного перебігу раннього неонатального періоду помірного ступеня тяжкості; 36 дітей з перинатальною патологією тяжкого ступеня без ГПН (ІА підгрупа); 30 дітей з перинатальною патологією тяжкого ступеня та ГПН (ІБ підгрупа); 40 здорових доношених дітей (ІІІ група).

Ступінь тяжкості порушень загального стану у хворих дітей встановлено з використанням неонатальної шкали гострої фізіології (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension, SNAP-PE) [6]. Діагностика гострого пошкодження нирок (ГПН) у новонароджених проведена згідно з рекомендаціями міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes [7]. Критеріями виключення були: гестаційний вік менший 37 тижнів, маса тіла при народженні менша 2500 г, вроджені вади розвитку сечовидільної системи.

Збір крові здійснено з периферичної/центральної вени на третю добу життя. Дослідження показників АОСЗ містили визначення в еритроцитах крові активності глутатіонредуктази (ГР) [8] та активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) [9]; у плазмі крові -

Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №2 (64)

активності глутатіон-S-трансферази (Г-S-T) [10]; активності γ -глутамілтрансферази (ГГТ) та вмісту HS-груп [11]. Дослідження виконувалися на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Вишого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" (завідувач кафедри - професор, д.мед.н. Геруш І.В.).

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка $>0,05$ при кількості досліджень ≥ 30) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Ст'юдента, відносних величин - за допомогою точного критерію Фішера. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Групи дослідження були репрезентативними за гестаційним віком, антропометричними та гендерними показниками, що продемонстровано у табл. 1.

Зміни загального стану дітей I групи дослідження

на першому тижні життя клінічно оцінено як порушення помірного ступеня тяжкості, що зумовлено основною перинатальною патологією у вигляді асфіксії помірного ступеня у 4,9% випадків, перинатальними пошкодженнями ЦНС (ППЦНС) у 51,2% випадків, гемолітичною хворобою новонароджених у 24,4% випадків, неонатальною жовтяницею у 7,3% випадків, дихальними розладами у 7,3% випадків, діабетичною фетопатією у 4,9% випадків. Основними нозологічними формами, які зумовили порушення перебігу постнатальної адаптації тяжкого ступеня у дітей ПА підгрупи, є поєднання асфіксії помірного ступеня та синдрому аспірації меконію (САМ) у 22,2% випадків, асфіксії тяжкого ступеня та САМ у 2,8% випадків, асфіксія помірного ступеня у 25,0% випадках, асфіксія тяжкого ступеня у 2,8% випадках, ППЦНС у 36,0% випадків, САМ у 5,6% випадків, дихальні розлади у 5,6% випадків. Основні захворювання, які зумовили розвиток тяжких порушень перебігу раннього неонатального періоду у дітей ПБ підгрупи, представлено поєднанням асфіксії помірного ступеня та САМ у 20,0% випадків, поєднанням асфіксії тяжкого ступеня та САМ у 10,0% випадків, асфіксією помірного ступеня у 16,7% випадків, асфіксією тяжкого ступеня у 10,0% випадків, ППЦНС у 36,7% випадків,

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей груп дослідження, n (%), M \pm m

Показник	III група (n=40)	I група (n=41)	II група	
			ПА група (n=36)	ПБ група (n=30)
Гестаційний вік, тиж.	38,1 \pm 1,56	39,0 \pm 1,55	38,7 \pm 1,41	38,4 \pm 2,41
Маса тіла, г	3396,0 \pm 46,58	3405,8 \pm 40,15	3384,4 \pm 55,3	3396,4 \pm 86,74
Довжина тіла, см	52,1 \pm 0,21	52,8 \pm 0,21	53,3 \pm 0,33	52,6 \pm 0,38
Хлопчики, n (%)	25 (62,5)	24 (58,5)	20 (55,6)	18 (60,0)

САМ у 3,3% випадків та дихальними розладами у 3,3% випадків. У всіх дітей ПБ групи перебіг раннього неонатального періоду ускладнений розвитком ГПН.

Формування синдромів дезадаптації, у тому числі ренальної дисфункції, у доношених новонароджених дітей супроводжувалося дисбалансом певних ланок АОСЗ. Про це засвідчили статистично значимі відмінності показників у групах хворих дітей, порівняно зі здоровими новонародженими, при поглибленні пато-

логічних відхилень відповідно до зростання ступеня тяжкості порушень процесів постнатальної адаптації (табл.2).

За даними літератури, одним з головних компонентів глутатіонзалежних ферментів є ГР (КФ 1.6.4.2) - гомодимерний флавопротеїн з молекулярною масою 100-120 кДа. У людини найбільша активність ГР відмічена у нирках, тонкому кишечнику, печінці, ендокринних залозах, легенях, мінімальна активність - у серці, м'язах

Таблиця 2

Показники АОСЗ у дітей груп дослідження на третю добу життя, M \pm m

Показники	III група (n=40)	I група (n=41)	II група	
			ПА підгрупа (n=36)	ПБ підгрупа (n=30)
ГР ер., мкмоль/хв·Нв	3,14 \pm 0,11	2,85 \pm 0,09	2,27 \pm 0,06* \circ	2,09 \pm 0,06* \circ
Г-6-ФДГ ер., мкмоль/хв·Нв	1,72 \pm 0,07	2,34 \pm 0,1*	1,56 \pm 0,04* \circ	1,88 \pm 0,06 \circ #
Г-S-T плазми, мкмоль/хв·мг білка	7,84 \pm 0,55	13,9 \pm 0,47*	11,4 \pm 0,56* \circ	9,69 \pm 0,17* \circ
ГГТ плазми, Од/л	97,7 \pm 2,53	130,4 \pm 4,61*	107,5 \pm 1,19* \circ	66,6 \pm 3,17* \circ #
HS-групи плазми, мкмоль/л	0,42 \pm 0,004	0,49 \pm 0,006*	0,41 \pm 0,002* \circ	0,41 \pm 0,003* \circ

Примітка: * - статистично значимі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$; \circ - статистично значимі відмінності між I групою та ПА підгрупою дослідження, $p < 0,05$; \circ - статистично значимі відмінності між I групою та ПБ підгрупою дослідження, $p < 0,05$; # - статистично значимі відмінності між ПА та ПБ підгрупами дослідження, $p < 0,05$.

та еритроцитах. ГР в основному локалізована у цитозолі, у незначній кількості - у мітохондріях, ядрах, мікросомах. Основне біологічне значення ГР полягає у підтримці високого рівня GSH та низького рівня GSSG, що надає змогу зменшити потребу у синтезу GSH [2, 12].

Результати проведеного дослідження показали односпрямований вектор змін активності ферменту ГР у еритроцитах відповідно до поглиблення ступеня тяжкості перинатальної патології у доношених дітей. У новонароджених з клінічними проявами порушень постнатальної адаптації помірного ступеня (І група), порівняно з групою контролю, відмічено тенденції до зменшення активності даного ферменту; у новонароджених ІА та ІБ підгруп за умов формування синдрому поліорганної недостатності (СПОН) - статистично значимо більш низька активність ГР порівняно з попередніми групами дослідження. Необхідно зауважити, що розвиток тяжкої ренальної дисфункції супроводжувався тенденціями до меншої активності даного ферменту у дітей ІБ підгрупи дослідження порівняно з новонародженими ІА підгрупи. Враховуючи основні біологічні функції ГР, представлені зміни його активності засвідчують про суттєве пригнічення процесів відновлення глутатіону у доношених новонароджених дітей за умов патологічного оксидативного стресу, що призводить до комплексних порушень функціонування глутатіонової системи, у тому числі антиоксидантного захисту. Це підтверджено зворотнім кореляційним зв'язком помірної сили між активністю ГР та ступенем тяжкості перинатальної патології у доношених новонароджених дітей на першому тижні життя ($r=-0,57$, $p 0,05$).

У системі "глутатіон-глутатіоінзалежні ферменти" у тандемі з ГР діє Г-6-ФДГ (КФ 1.1.1.44). Активність даного ферменту відображає роботу пентозофосфатного шляху перетворення глюкози, біомедичне значення якого полягає в утворенні НАДФН для відновлювального синтезу жирних кислот, холестерину, інших стероїдів, а також глутатіону. Зміна швидкості вказаної реакції призводить до формування дисбалансу у співвідношенні НАДФН/НАДФН₂, порушення перебігу енергоутворюючих біохімічних процесів, гемолізу еритроцитів, поглиблення гіпоксичних умов. За фізіологічних умов тандем ГР та Г-6-ФДГ при збереженні відновлення GSH та взаємодії з малими шаперонами (sHsp72) сприяє зниженню рівня внутрішньоклітинного заліза та консолідації редокс-гомеостазу [13].

У ході наукової роботи встановлено, що формування перинатальної патології помірного ступеня тяжкості при відносному збереженні сталості життєво важливих показників у новонароджених І групи дослідження супроводжувалося статистично більш високою активністю Г-6-ФДГ у еритроцитах, порівняно зі здоровими дітьми. Представлені зміни ензиматичної активності мають компенсаторний характер, що спрямовано на активацію пентозофосфатного циклу обміну глюкози та утворення достатнього пулу енергетичних субстратів, у тому числі для відновлення глутатіону. У дітей ІА підгрупи дослідження з клінічними проявами СПОН діагностовано статистично значимо менша активність

даного ферменту, порівняно з новонародженими І та ІІ груп, що засвідчує про блокаду або відсутність стимуляції гліколітичного процесу внаслідок накопичення ендопероксидів та недоокислених продуктів гліколізу (лактату). У пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), які характеризувалися формуванням СПОН з розвитком ГПН, відзначено статистично значимо більша активність Г-6-ФДГ, порівняно з критично хворими дітьми без проявів тяжкої ренальної дисфункції, але яка не досягала значень ензиматичної активності у дітей І групи дослідження.

До групи ферментів, які беруть участь у захисті клітин від продуктів пероксидації ліпідів, відноситься Г-S-T (КФ 1.5.1.18) - гомо- та гетеродимери з молекулярною масою 57 кДа. Найбільшу концентрація Г-S-T спостерігаємо у цитозолі, у незначній кількості цей фермент міститься у мікросомах та мітохондріях, а також ядрі клітин. Основна функція Г-S-T полягає у каталізі чисельних хімічних реакцій, завдяки яким проходить знешкодження органічних сполук, які є токсичними речовинами, канцерогенами та мутагенами. Участь у антиоксидантному захисті полягає у відновленні продуктів вільно радикального окиснення ліпідів, приєднанні до субстрату молекули глутатіону або нуклеофільного заміщення гідрофобних груп [13].

За результатами нашого дослідження встановлено, що у дітей І групи, які мали прояви порушень процесів постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості, порівняно зі здоровими дітьми, проходить статистично значиме підвищення активності Г-S-T у плазмі крові. Це має компенсаторний характер та спрямовано на стимуляцію механізмів знешкодження та видалення різноманітних токсичних сполук екзогенного та ендогенного походження. Прояви тяжкої перинатальної патології у критично хворих новонароджених ІА та ІБ підгруп дослідження, порівняно з дітьми попередніх груп, супроводжувалися статистично значимо меншою активністю даного ферменту, що, відповідно, могло спричинити накопичення продуктів пероксидації біологічних сполук та розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. При цьому формування ГПН поєднано з вираженими тенденціями до меншої активності Г-S-T у дітей ІБ підгрупи порівняно з дітьми ІА підгрупи дослідження.

Важливим та унікальним компонентом глутатіонової системи є фермент ГГТ (КФ 2.3.2.2) - глікопротеїновий гетеродимер з нековалентним сполученням субодиниць, молекулярна маса яких становить 22 та 46-60 кДа. ГГТ каталізує перенос -глутамільного залишку на нуклеофільні акцептори. На відмінну від інших ферментів метаболізму GSH, лише ГГТ є каталізатором реакції, які пов'язані з -глутамільним залишком, а не з найбільш реактивною HS-групою [20]. Найбільша активність ГГТ визначається у нирковій тканині, підшлунковій залозі, кишківнику та придатках яєчника, де вона розташована на зовнішній поверхні плазматичної мембрани [14, 15].

У проведеному дослідженні максимальна активність ГГТ у плазмі крові відзначена у доношених новонароджених дітей з помірно вираженими порушеннями процесів постнатальної адаптації (І група),

що, ймовірно, має компенсаторний характер та зумовлено активацію глутамільного шляху трансмембранного переносу відновленого глутатіону у середину клітин та стимуляцією його захисних функцій. У критично хворих дітей з проявами СПОН спостерігали статистично значимо меншу активність даного ферменту як порівняно з новонародженими групи контролю, так і з хворими дітьми з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості. Необхідно зауважити, що формування ГПН у дітей ІІБ підгрупи дослідження супроводжувалося мінімальними значеннями активності ГГТ у плазмі крові як порівняно з ІІ та ІІІ групами, так і з ІІА підгрупою. Це може засвідчити про виснаження даного компонента антиоксидантного захисту з пригніченням процесів транспорту глутатіону у середину клітин та, відповідно, його критичною функціональною недостатністю.

За даними літератури, з внутрішньоклітинною концентрацією глутатіону співвідносний вміст тіолових груп, які зв'язані з протеїном 1, 4. Пониження рівня HS-груп у плазмі крові відображає АФК-індуковані окисні зміни у білкових компонентах плазми крові та, як наслідок, можливої конформаційної модифікації антиоксидантних білків плазми. Зокрема, окислення сульфгідрильних груп білків (альбуміна) або пептидів (глутатіон) може спричинити пониження загальної антиоксидантної активності крові [14].

У ході дослідження встановлено статистично значимо вищий рівень HS-груп у плазмі крові у доношених дітей з перинатальною патологією помірного ступеня тяжкості (І група), порівняно зі здоровими новонародженими, що може вказувати на компенсаторну активацію системи антиоксидантного захисту на тлі збереження основних білковозалежних функцій. Формування порушень постнатальної адаптації тяжкого ступеня поєднано зі статистично значимо меншим рівнем даного показника у плазмі крові дітей ІІА та ІІБ підгруп, порівняно з новонародженими І та ІІІ груп, при відсутності статистично значимої різниці між вказаними підгрупами дослідження.

Висновки

1. У доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією помірного ступеня тяжкості встановлено компенсаторну активацію більшості ферментативних компонентів глутатіонової АОСЗ, що сприяло відносній сталості життєво важливих функцій організму.

2. Прояви тяжкої перинатальної патології у дітей досліджуваної гестаційної когорти супроводжувалося пригніченням активності більшості ланок системи глутатіонзалежних ферментів, що призвело до глибоких полісистемних пошкоджень.

3. Формування ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей поєднано зі статистично значимо меншою активністю ГР, Г-S-T, ГГТ порівняно з дітьми без проявів тяжкої ренальної дисфункції.

Перспективи подальших досліджень орієнтовані на пошук ефективних методів фармакологічної корекції, які спрямовані на стабілізацію антиоксидантних механізмів захисту організму новонароджених дітей в умовах патологічного оксидативного стресу.

Список літератури

1. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem.* 2015;97:55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
2. Margaritelis NV, Veskoukis AS, Paschalis V, Vrabas IS, Dipla K, Zafeiridis A, et al. Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review. *Biomarkers.* 2015;20(2):97-108. doi: 10.3109/1354750X.2014.1002807
3. Drachuk VM, Zamorskii II, Goroshko OM. The influence of glutathione on the prooxidant-antioxidant activity in kidneys and blood of rats with rhabdomyolytic model of acute kidney injury. *Український біофармацевтичний журнал.* 2016;4:20-3. doi: 10.24959/ubphj.16.49
4. Sung CC, Hsu YC, Chen CC, Lin YF, Wu CC. Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity [Internet].* 2013[cited 2018 May 14];2013:ID301982. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2013/301982/> doi: 10.1155/2013/301982
5. Wang HH. Oxidative stress and potential renal damage in neonates. *Pediatrics and Neonatology.* 2015;56(4):209-10. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.03.003
6. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics.* 1993;91(3):617-23.
7. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics [Internet].* 2015[cited 2018 May 16];136(3):e463-73. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/136/2/e463> doi: 10.1542/peds.2014-3819
8. Власова СН, Шабунина ЕИ, Переслегина ИА. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. *Лабораторное дело.* 1990;8:19-21.
9. Захарьин ЮЛ. Метод определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы. *Лабораторное дело.* 1967;6:327-30.
10. Habig HW, Pabs MJ, Jacoby WB. Glutathione S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.* 1974;249(22):7130-9.
11. Мещишен ІФ, Григор'єва НІ. Метод кількісного визначення HS-груп у крові. *Буковинський медичний вісник.* 2002;6(2):190-2.
12. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 2016;95:27-42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028
13. Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sanchez-Perez P, Cadenas S, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biology.* 2015;6:183-97. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.008
14. Hanigan MH. Chapter three - Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistant. *Advances in Case Research.* 2014;122:103-141. doi: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7
15. Koenig G, Seneff S. Gamma-glutamyltransferase: a predictive biomarker of cellular antioxidant inadequacy and disease risk. *Dis Markers [Internet].* 2015;2015:[cited 2018 May 20]:ID818570. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2015/818570/> doi: 10.1155/2015/818570

References

1. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem.* 2015;97:55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
2. Margaritelis NV, Veskoukis AS, Paschalis V, Vrabas IS, Dipla K, Zafeiridis A, et al. Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review. *Biomarkers.* 2015;20(2):97-108. doi: 10.3109/1354750X.2014.1002807
3. Drachuk VM, Zamorskii II, Goroshko OM. The influence of

glutathione on the prooxidant-antioxidant activity in kidneys and blood of rats with rhabdomyolytic model of acute kidney injury. *Ukrains'kyi biofarmatsevychnyi zhurnal*. 2016;4:20-3. doi: 10.24959/ubphj.16.49

4.Sung CC, Hsu YC, Chen CC, Lin YF, Wu CC. Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2013[cited 2018 May 14];2013:ID301982. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2013/301982/> doi: 10.1155/2013/301982

5.Wang HH. Oxidative stress and potential renal damage in neonates. *Pediatrics and Neonatology*. 2015;56(4):209-10. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.03.003

6.Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993;91(3):617-23.

7.Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics* [Internet]. 2015[cited 2018 May 16];136(3):e463-73. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/136/2/e463> doi: 10.1542/peds.2014-3819

8.Vlasova SN, Shabunina EI, Pereslegina IA. Aktivnost' glutationzavisimykh fermentov eritrotsitov pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni u detey [The activity of glutathione-dependent erythrocyte enzymes in chronic liver diseases in children]. *Laboratornoe delo*. 1990;8:19-21. (in Russian).

9.Zakhar'in YuL. Metod opredeleniya aktivnosti glyukoza-6-

fosfatdegidrogenazy i 6-fosfoglyukonatdegidrogenazy [The method for determining the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase]. *Laboratornoe delo*. 1967;6:327-30. (in Russian).

10.Habig HW, Pabs MJ, Jacoby WB. Glutathion S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*. 1974;249(22):7130-9.

11.Meschyshen IF, Hryhor'ieva NP. Metod kil'kisnoho vyznachennia HS-hrup u krovi [Method for quantitative determination of HS-groups in blood]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk*. 2002; 6(2):190-2. (in Ukrainian).

12.Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016;95:27-42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028

13.Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sanchez-Perez P, Cadenas S, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biology*. 2015;6: 183-97. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.008

14.Hanigan MH. Chapter three - Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistant. *Advances in Case Research*. 2014;122:103-141. doi: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7

15.Koenig G, Seneff S. Gamma-glutamyltransferase: a predictive biomarker of cellular antioxidant inadequacy and disease risk. *Dis Markers* [Internet]. 2015;2015:[cited 2018 May 20]:ID818570. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2015/818570/> doi: 10.1155/2015/818570

Відомості про автора:

Бабінцева Анастасія Генадіївна, кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Сведения об авторах:

Бабинцева Анастасия Геннадиевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшее государственное ученого учреждения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы

Information about authors:

Babintseva Anastasiya, Candidate of Medical Science, Assistant, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 16.04.2018

Рецензент – проф. Т.В.Сорокман

© А.Г. Бабінцева, 2018