

Порівняння частот генотипів і алелів, віддзеркалюючих -174G/C поліморфізм промотора IL-6 у групах здорових жінок (n=27) та хворих на рак ендометрія (n=33)

Генотип і алель	Частота		P
	Контрольна група, %	Група хворих, %	
Генотип			
GG	30,77	39,40	<0,95
GC	61,54	54,54	<0,95
CC	7,69	6,06	<0,95
Алель			
G	54,05	56,32	<0,95
C	45,95	43,68	<0,95

лярно-генетичних та інших факторів. До факторів, що впливають на пухлиноутворення в органах жіночої репродуктивної сфери, зараховують і поліморфізм у промоторному регіоні гена IL-6. Результати наших досліджень не підтвердили гіпотезу, згідно з якою -174G/C поліморфізм у промоторі даного гена визначає схильність до розвитку раку ендометрія. Проте це не означає, що така залежність взагалі не існує, оскільки ефекти інших генів можуть маскувати ефект даного поліморфізму. Тому далі передбачається провести дослідження впливу -174G/C поліморфізму у промоторній ділянці гена IL-6 на виникнення раку ендометрія з використанням значно більшої кількості пацієнтів та з урахуванням їхнього віку, типу харчування, шкідливих звичок тощо.

ЛІТЕРАТУРА

1. *An Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphism Influences the Biological Phenotype of Ovarian Cancer* / L. A. Hefler, C. Grimm, S. Ackermann et al. // *Cancer Research*. — 2003. — Vol. 63. — P. 3066-3068.

2. *Interleukin-6 Promoter Haplotypes and Interleukin-6 Cytokine Responses* / F. A. Rivera-Chavez, D. L. Peters-Hybki, R. C. Barner, G. E.

O'Keefe // *Shock*. — 2003. — Vol. 20, N 3. — P. 218-223.

3. *Ronaghi M. Pyrosequencing sheds light on DNA sequencing* // *Genome Res.* — 2001. — Vol. 11, N 1. — P. 3-11.

4. *Analysis of an Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphism in Women With Endometriosis by Pyrosequencing* / F. Wieser, G. Fabjani, C. Tempfer et al. // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2003. — Vol. 10, N 1. — P. 32-36.

УДК 616.155.194.8-053.2:615.739.13

О. В. Зубаренко, К. О. Гурієнко, Н. Г. Лотиш, Н. В. Чекіна

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет

Анемія — це патологічний стан, для якого характерне зниження вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові (менше 110 г/л у дітей раннього та дошкільного віку та менше 120 г/л у школярів), часто у сполученні зі зменшенням кількості еритроцитів (менше $4,0 \cdot 10^{12}$ г/л) та гематокриту (нижче 35 %).

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) — одна з найбільш частих форм анемії у дітей раннього віку і, за даними ВООЗ (2001), частота її постійно зростає [1]. У дітей ЗДА розви-

вається в результаті різних етіологічних факторів: дефіциту заліза, мікроелементів (ME) змінної валентності (Cu, Co, Zn, Se, Mn), дефіциту повноцінного харчування, що призводить до імунних порушень, змін ендокринних і адаптаційних механізмів, розвитку гіпоксії, порушення антиоксидантної регуляції та численних ускладнень [2; 3]. Комплекс функціональних і морфологічних змін при ЗДА, пов'язаний з порушенням метаболізму та системи антиоксидантного захисту

(АОЗ), є фактором ризику виникнення різної патології у дітей [1–3].

До сьогодні є недостатньо вивченими процеси формування таких ускладнень дефіциту заліза, як анемічний, сидеропенічний синдроми, механізми ушкодження органів та цілих систем в організмі дитини внаслідок гіпоксії та сидеропенії [2; 3]. Останнім часом з'явилися дані щодо синдрому метаболічної інтоксикації, який виникає внаслідок значного розбалансування обміну речо-



вин і накопичення в тканинах сполук, які мають патофізіологічну дію та порушують функціонування усіх органів і систем [2; 3]. Патогенетичне усунення дефіциту заліза та корекція вторинних порушень метаболізму, що супроводжують це захворювання, залишаються актуальною проблемою для установ практичної ланки охорони здоров'я [8; 9].

Виникнення і патогенез ЗДА тісно пов'язані з активністю антиоксидантних металоферментів, із вмістом гемового заліза — каталази, пероксидази, цитохром-С-оксидази та мідь-, цинк-, марганець- і селенвмісних — супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну і глутатіонпероксидази (ГПО) [4–7].

Рівень метаболітів вільнорадикальних процесів, які в нормі перебігають у всіх тканинах, є показником їх метаболічної активності та фізіологічного стану, він забезпечується швидкістю утворення активних форм кисню (АФК) та системою АОЗ. Дія АФК проявляється, з одного боку, вільнорадикальною патологією, внаслідок якої виникають порушення структури клітинних мембран, ДНК, накопичення продуктів ПОЛ, а з другого, — участю їх у синтезі простагландинів, регуляції проліферації та клітинної диференціації [8; 9]. У фізіологічних умовах між антиоксидантною системою (АОС) і вільними радикалами існує біологічна рівновага [4; 10].

Антиоксидантна система включає два основних механізми: ферментний і неферментний. Функціонування АОС забезпечується каскадом металоферментів АОЗ та низькомолекулярними речовинами (вітамінами, МЕ, глутатіоном, НАД(Ф)Н₂ тощо) [4; 11]. Основний фермент першої ланки АОС — це СОД, він каталізує дисмутацію та знешкодження двох молекул супероксидного радикала O₂^{•-} з утворенням менш активного перекису вод-

ню. Останній розкладається каталазою та групою пероксидаз до води за участі НАД(Ф)Н₂ і аскорбату. Друга ланка пов'язана з обміном ферментів глутатіонпероксидази (ГПО) і глутатіонредуктази. Подібно до каталази, ГПО відновлює Н₂O₂ і розщеплює гідроперекиси ліпідів. Третя ланка АОС — церулоплазмін-трансферин (Цп-Тр), регулює в організмі рівень незв'язаних іонів Fe²⁺, які є сильними ініціаторами вільнорадикального окислення. За допомогою церулоплазміну іони Fe²⁺ перетворюються в іони Fe³⁺ і вбудовуються в трансферин та транспортуються до тканин [4; 5]. Неферментний механізм АОС здійснюється біофлавоноїдами, тіаміном, α-токоферолом, глутатіоном, аскорбатом, НАД(Ф)Н₂, каротином та ін. Одночасно слід відзначити, що ці два механізми тісно взаємопов'язані через субстрати реакцій ферментів АОЗ та відновлення їх пулу в процесі каталізу. В результаті реакцій Фентона і Хабера-Вейса з перекису водню за участі Fe²⁺ утворюється найтоксичніший з усіх кисневих вільних радикалів — гідроксильний радикал ОН[•], який є основним ініціатором ланцюгового процесу ПОЛ, утворення гідропероксидів (ROOH), дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду (МДА) [4; 10].

Посилення процесів ПОЛ у клітинних мембранах має важливе значення в розвитку клінічних проявів та ускладнень ЗДА.

Метою нашого дослідження є визначення ролі процесів ПОЛ і АОЗ в патогенезі ЗДА.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 52 дитини з ЗДА легкого, середнього та тяжкого ступеня. Для встановлення ЗДА було застосовано анамнестичні, гематологічні (загальний аналіз крові, кількість ретикулоцитів, форма і величина еритроцитів) та біо-

хімічні (рівень заліза у сироватці крові) дослідження. Активність металоферментів антиоксидантного захисту досліджували в гемолізатах крові. Активність глутатіонпероксидази — за швидкістю окислення відновленого глутатіону за наявності гідроперекису третинного бутілу [Моин В. М., 1985]. Активність глутатіонредуктази досліджували за методом реєстрації зменшення оптичної щільності розчину, зумовленою окисленням відновленого НАДФ у присутності субстрату — окисленого глутатіону [Власова С. Н., Шабуніна Е. І., Переслегіна І. О., 1999]. Інтенсивність процесів ПОЛ досліджували за вмістом у сироватці крові кінцевих їх продуктів — МДА реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [Uchiyama M., Michara M., 1978; Андреева Л.И. и др.].

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих із ЗДА порівняно з контрольною групою встановлено підвищення активності ПОЛ. Про це свідчить вірогідне збільшення рівня дієнових кон'югатів у дітей з легкою, середньою та тяжкою ЗДА (відповідно в 1,3, 1,5 та 1,6 разу) та МДА (відповідно в 1,3, 1,5 та 1,7 разу) порівняно з контрольною групою (таблиця). При цьому вірогідних відмінностей між різними ступенями тяжкості ЗДА не відзначається. Таким чином, у патогенезі спостерігається посилення пероксидації, яку можна пояснити гіпоксією та присутністю вільних іонів заліза. Встановлено, що при ЗДА процеси окислення, при яких утворюються активні форми кисню, набувають характеру ланцюгової реакції, яка веде до утворення ліпоперекисів. Вільні іони заліза мають прооксидантні властивості, їх надлишок у крові ініціює вільнорадикальне ПОЛ, спричинює утворення ОН[•], ушкодження мембранних структур, вихід з них



**Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи
у дітей із залізодефіцитною анемією**

Досліджувані показники та одиниці вимірювання	Норма	Легкий ступінь ЗДА	Середній ступінь ЗДА	Тяжкий ступінь ЗДА
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	3,5±0,2	4,4±0,3*	5,3±0,5*	5,8±0,6*
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	60,1±5,2	78,3±6,3*	89,2±6,7*	93,3±9,8*
Глутатіон відновлений, мкмоль/л	762,50±5,02	586,20±5,03*	518,70±4,56*	469,20±5,84*
Глутатіонредуктаза, мкмоль НАДФН/хв·мл	115,3±8,3	92,8±7,5*	84,8±6,3*	79,2±8,5*
Глутатіонпероксидаза, нмоль/(г·хв)	82,6±6,4	60,2±5,6*	54,6±5,2*	50,6±6,1*

Примітка. * — вірогідні відмінності порівняно з нормою.

лізосомальних ферментів [5; 9]. Це визначає особливості патогенезу, розвитку клінічних проявів та ускладнень при цій патології.

Разом із цим у хворих із ЗДА відмічено зниження активності системи АОЗ (глутатіон відновлений, ГПО, ГР). Про це свідчить зниження рівня глутатіону відновленого у дітей з легкою, середньою та тяжкою ЗДА (відповідно в 1,3, 1,5 та 1,6 разу); глутатіонредуктази (відповідно в 1,2, 1,4 та 1,5 разу) та глутатіонпероксидази (у 1,4, 1,5 та 1,6 разу) порівняно з контрольною групою. Це розцінювалося нами як доказ наявності гемічної гіпоксії, при якій відмічається зниження кількості металоферментів АОЗ. Ці сполуки забезпечують транспорт кисню та електронів, руйнування перекисних сполук і беруть участь у окислювально-відновних процесах [12].

Отримані результати збігаються з клінічними даними та узгоджуються з патофізіологічними механізмами захворювання. Зниження АОЗ порівняно з контролем може свідчити про антиоксидантну недостатність крові дітей з різним ступенем ЗДА та послаблення ензиматичних механізмів детоксикації перекисних сполук.

Аналіз і узагальнення одержаних нами даних дають змогу більш детально з'ясувати головні механізми скоординованості процесів метаболізму за-

лежно від ступеня тяжкості ЗДА у дітей. Це, в свою чергу, допомагає розробити оптимальну тактику та стратегію терапії дітей із ЗДА та профілактику вірогідних ускладнень.

Висновки

1. У дітей із залізодефіцитною анемією незалежно від ступеня тяжкості відмічається підвищення активності перекисного окислення ліпідів (дієнові кон'югати, МДА).

2. У цих же пацієнтів незалежно від ступеня тяжкості відмічається зниження активності ферментів антиоксидантного захисту організму (глутатіон відновлений, ГР, ГП).

3. Виявлені зміни потребують корекції шляхом введення в загальну терапію метаболічних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Самсыгина Г. А. Железодефицитная анемия у детей // Лечащий врач. — 2001. — № 5–6. — С. 62–65.

2. Мордухович А. С., Джаббаров Б. К., Пахомова Ж. Е. Взаимоотношение матери и плода при железодефицитной анемии. — Т.: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. — 183 с.

3. Савченкова Л. В. Биохимические основы патогенеза гипоксического синдрома // Укр. мед. альманах. — 1998. — № 1. — С. 90–99.

4. Дубинина Е. Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Укр. биохим. журнал. — 1992. — Т. 64, № 2. — С. 3–15.

5. Бєсєдін В. М. Активність металоферментів антиоксидантного захисту крові при залізодефіцитній анемії вагітних в процесі лікування // Охорона материнства і дитинства. — 1999. — № 5–6. — С. 9–17.

6. Ткаченко С. К. Залізодефіцитна анемія у дітей — важлива проблема сьогодення // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 6. — С. 9–13.

7. Майданник В. Г., Глебова Л. П. Сучасні можливості діагностики та лікування залізодефіцитних станів у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 2. — С. 27–32.

8. Зенков Н. К., Меньщикова Е. Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи соврем. биологии. — 1993. — Т. 113, Вып. 3. — С. 286–296.

9. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Там же. — Вып. 4. — С. 442–445.

10. Осипов А. Н., Азизова Н. А., Владимиров Ю. А. Активные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. химии. — 1990. — Т. 31. — С. 180–208.

11. Никулина Г. Г., Король Л. В., Садовникова Е. В. Достижения и перспективы исследования антиоксидантной системы при урологических и нефрологических болезнях // Лаб. диагностика. — 1998. — № 1. — С. 1–7.

12. Контрощикова К. Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Учеб. пособие. — Н. Новгород, 2000. — 24 с.

