УДК 615.1:616 (043.2)
DOI 10.24144/1998-6475.2024.65.25-30

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ У ДІТЕЙ ПІД ВПЛИВОМ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Білак В. М.[1], Ігнатко Л. В.[2]

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», [1]медичний факультет, кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами; [2]факультет післядипломної підготовки, кафедра охорони материнства і дитинства, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів є однією з головних глобальних проблем охорони здоров'я. Повідомлялося, що часті гострі інфекції верхніх дихальних шляхів можуть слугувати тригерами хронічних хвороб, насамперед захворювань дихальних шляхів, хоча механізми впливу є недостатньо вивчені. Нагальний інтерес становлять відповідні прозапальні маркери та антизапальні реакції, що формують метаболічну адаптацію хворих в умовах дії таких тригерів запалення, як гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, особливо у дітей різних вікових груп. Роботи, присвячені даному питанню, не розглядають даний стан повною мірою як комплекс метаболічних зрушень, які перебігають у дітей, що не дає можливість відслідкувати формування, взаємозв'язки та наслідки цих змін у дитячому організмі.

Мета дослідження – вивчити роль та взаємозв'язки маркерів запалення та показників антиоксидантного захисту у дітей під впливом гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Матеріали та методи. Обстежено 30 школярів віком 10–14 років, хворих на гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів, із них хлопчиків було 16, дівчаток – 14. Діти були розподілені на дві групи: 7–10 років (12 хворих) та 10–14 років (18 хворих). Гострі інфекції верхніх дихальних шляхів клінічно проявлялись у вигляді ринітів, фарингітів, тонзилітів. Прозапальні маркери у дітей вивчали досліджуючи стан окислювального гомеостазу за активністю первинних, проміжних та вторинних продуктів перекисного окисленя ліпідів. Систему антиоксидантного захисту досліджували за вмістом – супероксиддисмутази та мієлопероксидази. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей. Результати досліджень оброблені за допомогою пакета статистичних програм «Exel», з вираховуванням середніх величин показників (М), стандартної похибки (м). Достовірність розбіжностей середніх величин (Р) визначали з допомогою критерію Стьюдента. Проведено кореляційний аналіз отриманих показників з їх подальшим аналізом.

Результати досліджень. Аналіз отриманих даних системи перекисного окислення ліпідів виявив, що у хворих 7–10 років спостерігаються помірно високі показники як первинних, так і вторинних сполук, що перевищує відповідні показники здорових дітей у 1,2–2,8 разу. У дітей 10–14 років, що перебували під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів відбувається значна інтенсифікація перекисного окислення ліпідів із різким зростанням у 1,9–3,9 як первинних, так і вторинних сполук ($p<0,05$). Отримані дані свідчать, що у дітей препубертатного та пубертатного віку 10–14 років простежуються достовірні метаболічні зрушення, що відображають інфекційне запалення та його посилення в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Визначення ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист дитячого організму від пошкодження активними формами кисню при індукції перекисного окислення ліпідів при його розгалуженні та активації, показало залежність від впливу гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Найбільш значуще зниження показників антиоксидантного захисту – супероксидази в 2,3 разу ($p<0,05$) спостерігалось у дітей 10–14 років в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Аналіз корелятивних зв'язків показників перекисного окислення ліпідів та показників антиоксидантного захисту показав наступне: показники кореляції у школярів 7–10 років між мієлопероксидазою та гідроперекисами склали $r=-0,689$, мієлопероксидази та супероксиддисмутази $r=0,541$. Відповідні дані вказують, що процес є підконтрольний антиоксидантним впливам і може розглядатися як метаболічно адаптаційний. Низькі показники корелятивних взаємозв'язків спостерігались у хворих 10–14 років під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Так, виявлено зниження в 2,4 разу рівня корелятивних взаємозв'язків показників мієлопероксидази і гідроперекисів $r=0,269$, і 1,6 разу показників мієлопероксидази і супероксиддисмутази відповідно $r=-0,278$. Дані свідчать, що у хворих відбувається надмірне утворення гідроксильних сполук і система антиоксидантного захисту не в змозі адекватно контролюва-

ти відповідні процеси, які формуються під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, що може розглядатися як прояв метаболічної дизадаптації.

Висновки. Таким чином, дослідження ролі прозапальних маркерів та антиоксидантного захисту у дітей виявило їх тісний функціональний взаємозв'язок, спрямований на усунення патологічної дії інфекційного запалення. У дітей 7–10 років ферменти антиоксидантного захисту мієлопероксидаза та супероксиддисмутаза, діючи узгоджено, контролюють перебіг та інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про те, що процеси перебувають у стані метаболічної адаптації. У хворих 10–14 років під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів спостерігаються неконтрольована антиоксидантною системою інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про метаболічну дизадаптацію у цих дітей.

Ключові слова: діти, гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, гострі рекурентні респіраторні захворювання, маркери запалення, антиоксидантний захист, метаболічна адаптація.

Markers of inflammation and antioxidant protection in children under the influence of acute respiratory diseases of the upper respiratory tract

Bilak V.M., Ihnatko L.V.

Abstracts. *Introduction.* Acute respiratory infections of the upper respiratory tract are one of the main global health problems. It has been reported that frequent acute infections of the upper respiratory tract can serve as triggers for chronic diseases, primarily respiratory tract diseases, although the mechanisms of influence are not well understood. Of urgent interest are the corresponding pro-inflammatory markers and anti-inflammatory reactions that form the metabolic adaptation of patients under the influence of such inflammatory triggers as acute infections of the upper respiratory tract, especially in children of different age groups. Works devoted to this issue do not fully consider this condition as a complex of metabolic changes that occur in children, which does not provide an opportunity to monitor the formation, relationships and consequences of these changes in the child's body.

The purpose is to investigate the role and relationships of inflammatory markers and indicators of antioxidant protection in children under the influence of acute respiratory diseases of the upper respiratory tract.

Materials and methods. 30 schoolchildren aged 10-14 years, with acute respiratory infections of the upper respiratory tract, were examined, 16 of them were boys, 14 were girls. The children were divided into two groups: 7-10 years old (12 patients) and 10-14 years old (18 patients). Acute infections of the upper respiratory tract were clinically manifested in the form of rhinitis, pharyngitis, tonsillitis. Pro-inflammatory markers in children were studied by examining the state of oxidative homeostasis by the activity of primary, intermediate and secondary products of lipid peroxidation. The system of antioxidant protection was examined by the content of superoxide dismutase and myeloperoxidase. The control group consisted of 20 practically healthy children. The results of the research were processed with the help of the «Exel» statistical program package, with the calculation of the average values of the indicators (M), standard error (m). The reliability of the differences in the average values (P) was determined using the Student's criterion. A correlation analysis of the obtained indicators was carried out with their further analysis.

Results. The analysis of the obtained data of the lipid peroxidation system revealed that moderately high indicators of both primary and secondary compounds are observed in patients aged 7-10 years, which exceeds the corresponding indicators of healthy children by 1.2-2.8 times. In children aged 10-14 who were under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, there is a significant intensification of lipid peroxidation with a sharp increase of 1.9 - 3.9 in both primary and secondary compounds ($p < 0.05$). The obtained data indicate that in prepubescent and pubertal children aged 10-14 years, there are significant metabolic changes that reflect infectious inflammation and its intensification under the conditions of acute infections of the upper respiratory tract. Determination of enzymes that provide antioxidant protection of the child's body against damage by reactive oxygen species during the induction of lipid peroxidation during its branching and activation showed dependence on the influence of acute infections of the upper respiratory tract. The most significant decrease in indicators of antioxidant protection - superoxidase by 2.3 times ($p < 0.05$) was observed in children aged 10-14 years under conditions of acute upper respiratory tract infections. The analysis of correlative relationships of indicators of lipid peroxidation and indicators of antioxidant protection showed the following - correlation indicators in schoolchildren aged 7-10 between myeloperoxidase and hydroperoxides were $r = - 0.689$, myeloperoxidase and superoxide dismutase $r = 0.541$. Relevant data indicate that the process is under the control of antioxidant effects and can be considered as metabolically adaptive. Low indicators of correlation relationships were observed in patients aged 10-14 years under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, thus a 2.4-fold decrease in the level of correlation relationships of indicators of myeloperoxidase and hydroperoxides $r = 0.269$, and 1.6 times of indicators of myeloperoxidase and superoxide dismutase, respectively, $r = - 0.278$. The data show that in patients there is an excessive formation of hydroxyl compounds and the system of antioxidant protection is not able to adequately control the corresponding processes that are formed under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, which can be considered as a manifestation of metabolic maladaptation.

Conclusions. Thus, the study of the role of pro-inflammatory markers and antioxidant protection in children revealed their close functional relationship aimed at eliminating the pathological effect of infectious inflammation. In children 7-10 years old, the antioxidant protection enzymes myeloperoxidase and superoxide dismutase acting in concert control the course and intensification of lipid peroxidation processes, which indicates that the processes are in a state of metabolic adaptation. In patients aged 10-14 years, under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, uncontrolled antioxidant system intensification of lipid peroxidation processes is observed, which indicates metabolic maladaptation in these children.

Key words: children, acute respiratory diseases of the upper respiratory tract, acute recurrent respiratory diseases, markers of inflammation, antioxidant protection, metabolic adaptation.

Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є найпоширенішими в структурі загальної захворюваності дітей. ГРЗ – це група захворювань, різних за етіологією та локалізацією інфекційно-запального процесу та схожими механізмами розвитку. Гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів (ГРЗВДХ) як частина ГРЗ є однією з головних глобальних проблем охорони здоров'я [1,2,3]. Повідомлялося, що ГРЗВДХ підвищують сприйнятливість дихальних шляхів до хронічних хвороб, передусім до бронхіальної астми, та можуть виступати як тригери загострень, хоча механізми впливу недостатньо з'ясовані та вивчені. Інфекції дихальних шляхів, спричинені як вірусами, так і/або атиповими бактеріями, беруть участь у патогенезі астми. Зокрема, деякі віруси, такі як респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус і віруси грипу/парагрипу, можуть сприяти прояву астматичного фенотипу, будучи також причетними до індукції загострень захворювання. Вважається, що метаболічні процеси імунних клітин за патогенних умов тісно пов'язані із загостреннями астми [4,5,6]. Водночас ГРЗВДХ можуть при важкому перебігу захворювання сприяти госпіталізації хворих, що потребує розширення медикаментозної терапії та формує більш важкі наслідки [7,8]. Морфологічною основою запалення в дихальних шляхах є участь у ньому великої кількості ефекторних клітин, переважно нейтрофілів. Збільшення кількості нейтрофілів характерне для появи інфекції в дихальних шляхах. У нормі більшість нейтрофілів знаходиться в стані спокою. Функціональні можливості нейтрофілів розкриваються лише після факту їх стимуляції, яка різко змінює їх метаболічний профіль [9]. Як наслідок – значно зростає споживання кисню і утворення сильних біооксидантів, зокрема вільних радикалів, таких як супероксиданіон радикал, перекис водню, гідроксил радикал, синглетний кисень. Швидкість і сила, з якою виникають дані реакції, дали можливість назвати їх респіраторним вибухом, який дає поштовх до виділення мієлопероксидази і разом з галогенами складати ефекторний ланцюг цитотоксичності нейтрофіла, що відображає метаболічні адаптаційно-захисні реакції організму [10]. Водночас такий механізм, у разі його надмірного й неконтрольованого утворення, запускає механізми руйнації біологічних мембран клітин мішеней з посиленням перекисного окислення ліпідів і зниженням антиоксидантного захисту, що може супроводжуватись метаболічною дизадаптацією. Нагальний інтерес становлять відповідні прозапальні та антизапальні реакції, що формують метаболічну адаптацію хворих в умовах дії таких тригерів запалення, як гострі інфекції верхніх дихальних щляхів, особливо у дітей препубертатного та пубертатного віку (10–14 років). Роботи, присвячені даному питанню, не розглядають даний стан повною мірою як комплекс метаболічних зрушень, які перебігають при ГРЗВДХ у дітей, що не дає можливість відслідкувати формування, взаємозв'язки й наслідки цих змін у дитячому організмі. Розпізнавання прихованих механізмів реакції дитячого організму на запальний процес при гострих респіраторних інфекціях залишається остаточно не вирішеною проблемою, і подальші дослідження мають бути спрямовані на визначення ключових елементів, які беруть участь у регуляції запальної відповіді дитячого організму для досягнення балансу показників прозапальних маркерів та антиоксидантного захисту.

Мета дослідження

Дослідити роль і взаємозв'язки маркерів запалення та показників антиоксидантного захисту у дітей під впливом гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Матеріали та методи

Обстежено 30 школярів віком 7–14 років, хворих на ГРЗВДХ із них хлопчиків було 16, дівчаток – 14. Діти були розподілені на дві групи: 7–10 років (12 хворих) та 10–14 років (18 хворих). Маркери запалення у дітей вивчали

на 4–5 день захворювання, досліджуючи стан окислювального гомеостазу за активністю таких показників: первинні та проміжні продукти перекисного окисленя ліпідів (ПОЛ): ізольовані подвійні зв'язки (ІПЗ) дієнові кон'югати (ДК), гідроперекиси (ГП) у мембранах еритроцитів за Волчегорский І.А. зі співавт. [11], кінцеві речовини перекисного окислення ліпідів – активні продукти, які реагують із тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) у сироватці хворих за тестом з тіобарбітуровою кислотою за Гавриловим Б.В. зі співавт. [12]. Систему антиоксидантного захисту досліджували за вмістом в еритроцитах крові антирадикального ферменту – супероксиддисмутази (СОД) за Овсянніковою Л.М. зі співавт. [13], активність мієлопероксидази (МПО) – згідно з методичними рекомендаціями, для оцінки імунного статусу людини з виведенням цитохімічного коефіцієнта (ЦХК). Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей. Результати досліджень оброблені з допомогою пакета статистичних програм «Exel», з вираховуванням середніх величин показників (М), стандартної похибки (м). Достовірність розбіжностей середніх величин (Р) визначали з допомогою критерію Стьюдента. Проведено кореляційний аналіз отриманих показників з їх подальшим аналізом.

Результати досліджень

Дослідження та подальший аналіз отриманих даних системи перекисного окислення ліпідів виявив, що у дітей 7–10 років, хворих на ГРЗВДХ, спостерігаються помірно високі показники як первинних, так і вторинних сполук, що перевищує відповідні показники здорових дітей у 1,2–3 рази (табл. 1). Однак серед дітей 10–14 років, котрі перебували під впливом ГРЗВДХ, відбувається значна інтенсифікація перекисного окислення ліпідів із різким зростанням у 1,8–3,9 як первинних сполук ІПЗ, ДК, ГП, так і ТБК-АП у 1,9 разу (p<0,05). Отримані дані свідчать, що у дітей препубертатного та пубертатного віку (10–14 років), простежуються достовірні прозапальні метаболічні зрушення, що поглиблюють запалення в умовах дії ГРЗВДХ.

Таблиця 1

Показники перекисного окислення ліпідів у дітей із гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів

Діти різних вікових груп	ІПЗ у.о.	ДК у.о.	ГП. у.о.	ТБК-АП нМоль/мл
7–10 років № = 12	4,4±0,73	2,6±0,62	0,9±0,27	4,9±0,56
10–14 років № = 18	6,1±0,71*	3,0±0,62*	1,7±0,40*	6,5±0,56*
Здорові № = 20	2,2±0,27	0,83±0,18	0,44±0,09	3,87±0,018

Примітка: - показники вірогідно відрізняються порівняно з показниками норми.

Визначення ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист дитячого організму від пошкодження активними формами кисню при індукції перекисного окислення ліпідів, при його розгалуженні та активації показало залежність від впливу ГРЗВДХ. Найбільш значуще зниження показників антиоксидантного захисту – супероксидази в 2,3 разу (p<0,05) спостерігалось у дітей 10–14 років в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів.

Таблиця 2

Показники антиоксидантного захисту у дітей із гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів

Діти різних вікових груп	МПО%	ЦХК у.о.	СОД од/мг Hb
7–10 років № = 12	91,3±0,71	1,8±0,06	5,6±0,7
10–14 років № = 18	90,4±0,83	1,9±0,08	3,4±0,5*
Здорові № = 20	92,2±0,33	2,08±0,31	7,6±0,5

Примітка: - показники вірогідно відрізняються порівняно з показниками норми.

Аналіз корелятивних зв'язків показників перекисного окислення ліпідів та показників антиоксидантного захисту показав наступне: показники кореляції у школярів 7–10 років між МПО та ГП склали r=-0,689, МПО та СОД – r=0,541. Отримані дані виявили сильний зворотний зв'язок між рівнем МПО та рівнем гідроперекисів і відповідно помірної сили прямий зв'язок з протективними ферментами антирадикального захисту. Відповідні дані вказують, що процес є підконтрольний антиоксидантним впливам і може розглядатися як метаболічно адаптаційний. У хворих 10–14 років на фоні впливу ГРІВДХ виявлено зниження в 2,2 разу рівня корелятивних взаємозв'язків показників МПО і ГП – r=0,269, і 1,6 разу показників МПО і СОД відповідно r=-0,278. Отримані дані свідчать, що у хворих відбувається надмірне утворення гідроксильних сполук, яке супроводжується подальшим зниженням МПО. Однак для компенсації низького вмісту нейтрофільної МПО у хворих виникає лейкоцитоз, який не супроводжується адекватним зростанням СОД. Досліджувані дані свідчать про те, що система антиоксидантного захисту не в змозі адекватно контролювати метаболічні зрушення, які формуються під впливом ГРЗВДХ.

Висновки

Таким чином, дослідження ролі прозапальних маркерів та антиоксидантного захисту у дітей виявило їх тісний функціональний взаємозв'язок, спрямований на усунення патологічної дії інфекційного запалення.

У дітей 7–10 років ферменти антиоксидантного захисту МПО та СОД, діючи узгоджено, контролюють перебіг та інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про те, що процеси перебувають у стані метаболічної адаптації.

У хворих 10–14 років під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів спостерігаються неконтрольована антиоксидантною системою інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про метаболічну дизадаптацію у цих дітей.

REFERENCES

1. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. Pediatr Pulmonol. 2003 Dec; 36(6):469-74. doi: 10.1002/ppul.10344.
2. Clark NM, Lynch JP. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. Semin Respir Crit Care Med. 2011 Aug;32(4):373-92. doi: 10.1055/s-0031-1283278.
3. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2020; 8(6): 585-596
4. Belachew AB, Rantala AK, Jaakkola MS et al. Asthma and Respiratory Infections From Birth to Young Adulthood: The Espoo Cohort Study American Journal of Epidemiology. 2023; 192(3): 408–419, doi.org/10.1093/aje/kwac210
5. Hewitt R, Farne H, Richie et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2016;10 (2):158-174
6. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. BMJ. 1995;310(6989):1225–9.
7. Choi E, Ha KS, Song DJ, Lee JH, Lee KC. Clinical and laboratory profiles of hospitalized children with acute respiratory virus infection. Korean J Pediatr. 2018 Jun;61(6):180-6. doi: 10.3345/kjp.2018.61.6.180.
8. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, Koptides D, Koliou M, Kalogirou N et al. Aetiology of acute respiratory tract infections in hospitalised children in Cyprus. PLoS One. 2016 Jan 13;11(1):e0147041. doi: 10.1371/journal.pone.0147041.
9. Simulyk VD. Enzymatic activity of blood granulocytes in the inter-attack period of bronchial asthma in children treated by speleotherapy. Scientific bulletin of Uzhhorod University, No. 2, 1996; 259-263
10. Bilak VM, Bajo EM, Reshetar OI et al. Indicators of myeloperoxidase in the system of free radical disorders in children with bronchial asthma. Scientific Bulletin of Uzhhorod University. 2005; 25: 60-63
11. Volchegosky IA, Nalymov AG, Yarovinsky BYA, Lifshits RI. Comparison of various approaches to the oxidation of various products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol extracts of blood. Questions of medical chemistry. 1989; 35 (1): 127-131

12. Gavrilov BV, Gavrilov AR, Mazhul ML. Analysis of methods for determining products of lipid peroxidation in blood serum using the thiobarbituric acid test. Questions of medical chemistry. 1987; 33 (1):118-122
13. Ovsyannikova LM. Biochemical and biophysical methods of assessment of oxidative homeostasis disorders in individuals exposed to radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Guidelines. Kyiv: Chornobylinterform. 1999; 18

Отримано 11.09.2024 р.