

СТОМАТОЛОГІЯ ДИТЯЧОГО ВІКУ

УДК: 616.31-002.152:616.053.4

Г. М. Гришакова<sup>1</sup>, Т. В. Чабан<sup>2</sup>, д. мед. н.

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії

Національної академії медичних наук України»

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОРУШЕНЬ  
У СИСТЕМІ ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ  
ЛІПІДІВ - АНТИОКСИДАНТНА  
СИСТЕМА ТА ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗУ  
У ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ГЕРПЕТИЧНИМ  
СТОМАТИТОМ**

Обстежено 88 дітей з гострим герпетичним стоматитом (13 хворих з легким, 35 хворих із середньотяжким і 40 з тяжким перебігом хвороби) та 30 здорових дітей. Встановлено підвищення інтенсивності реакцій перекисного окислення ліпідів, зниження активності антиоксидантного захисту та недостатність системи IFN.

**Ключові слова:** гострий герпетичний стоматит, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, інтерферогенез.

А. Н. Гришакова<sup>1</sup>, Т. В. Чабан<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

Национальной академии медицинских наук Украины»

<sup>2</sup>Одесский национальный медицинский университет

**ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ  
В СИСТЕМЕ ПЕРЕКИСНОЕ  
ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ –  
АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА  
И ИНТЕРФЕРОГЕНЕЗ У ДЕТЕЙ  
С ОСТРЫМ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ  
СТОМАТИТОМ**

Обследовано 88 детей с острым герпетическим стоматитом (13 больных с легким, 35 больных со среднетяжелым и 40 больных с тяжелым течением болезни) и 30 здоровых детей. Установлено повышение интенсивности реакций перекисного окисления липидов, снижение активности антиоксидантной системы и недостаточность системы IFN.

**Ключевые слова:** острый герпетический стоматит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, интерферогенез.

<sup>1</sup>A. N. Grishakova, <sup>2</sup>T. V. Chaban

<sup>1</sup>State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine”

<sup>2</sup>Odessa National Medical University

**CORRELATION OF DISTURBANCES  
IN LIPID PEROXIDATION –  
ANTIOXIDANT SYSTEM AND  
INTERFERONGENESIS IN THE  
CHILDREN WITH ACUTE HERPETIC  
STOMATITIS**

**ABSTRACT**

**Introduction.** The study of the peculiarities of the functioning of these systems in children with acute herpetic stomatitis is devoted to insufficient attention today. Further research of the course of the reactions of the lipid peroxidation, the functional capacity of the antioxidant system and the activity of the interferonogenesis will deeper reveal the main links of the pathogenesis of the acute herpetic stomatitis, improve the existing methods of treatment of patients and prevent the development of chronic forms of this infection.

**Purpose of the study.** Study of the state of the processes of lipid peroxidation, functional activity of antioxidant system and interferonogenesis in children with acute herpetic stomatitis.

**Materials and methods.** 88 children with acute herpetic stomatitis (13 patients with mild, 35 patients with moderate and 40 patients with severe disease) and 30 health children were investigated.

**Results. Conclusions.** High level of lipid peroxidation reactions intensity, lower level of antioxidant system activity and interferonogenesis deficiency were established.

**Key words:** acute herpetic stomatitis, lipid peroxidation, antioxydant system, interferongenesis.

Останніми роками пильна увага дослідників привертається вивченню ролі процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у патогенезі різних захворювань, в механізмах пошкодження клітинних мембран, тканинної дегенерації та запалення. Ініціація процесів вільно-радикального

окислення відбувається внаслідок проникнення та подальшої реплікації чужорідного агента в організм людини. Надлишкова кількість токсичних продуктів пероксидації справляє негативний вплив на фосфоліпідний склад клітинних мембран, метаболізм та функціональну активність клітин [1, 2, 4].

Інтенсивність реакцій ПОЛ знаходиться під контролем системи антиоксидантного захисту (АОС) організму, яка запобігає переходу процесів ПОЛ із стабільного фізіологічного стану в патологічний. В нормі процеси ПОЛ та АОС знаходяться в стані динамічної рівноваги, порушення з боку одного з компонентів якої призводять до порушень в роботі іншого. Співвідношення інтенсивності ПОЛ та АОС визначає антиоксидантний статус клітини, тканини та організму в цілому [1, 4, 6].

Імунний захист організму також забезпечує нейтралізацію та виділення з організму різних речовин. При цьому функціональні можливості імунокомпетентних клітин визначаються їх внутрішньоклітинними метаболічними процесами, серед яких ключову роль грають процеси вільнорадикального окислення та утворення активних форм кисню. Такий взаємозв'язок імунної системи та АОС забезпечує надійність їх сумісної діяльності, але з іншого боку, будь-які зміни однієї системи обов'язково призводять до змін іншої [3, 5, 7, 8].

Однак, вивченню особливостей функціонування означених систем у дітей з гострим герпетичним стоматитом (ГГС) сьогодні присвячується недостатньо уваги. Подальше дослідження перебігу реакцій ПОЛ, функціональної спроможності АОС та активності інтерферогенезу дозволить, на наш погляд, глибше розкрити основні ланки патогенезу ГГС, вдосконалити існуючі методи лікування хворих і запобігти розвитку хронічних форм цієї інфекції.

Метою роботи було дослідження стану процесів ПОЛ, функціональної активності АОС та інтерферогенезу у дітей з гострим герпетичним стоматитом.

**Матеріали та методи дослідження.** Під нашим спостереженням знаходились 88 дітей з ГГС віком до 3-х років, які проходили лікування в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України». Діагноз ГГС встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів хвороби, підтверджували знайденням у ротовій рідині вірусу простого герпесу (HSV) 1/2 типу.

Після проведеного обстеження, з урахуванням тяжкості перебігу ГГС було сформовано 3 групи дітей. До I групи ввійшли 13 дітей, у яких відзначений легкий перебіг ГГС. У 35 дітей II

групи діагностований середньотяжкий перебіг ГГС. III групу склали 40 дітей з тяжким перебігом ГГС. При встановленні тяжкості перебігу ГГС звертали увагу на вираженість і тривалість токсикозу і уражень слизової оболонки порожнини рота.

Оцінку стану процесів ПОЛ проводили за визначенням наступних показників ротової рідини обстежених дітей: концентрація дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, відновленого глутатіону, активність глутатіонредуктази.

Для визначення концентрації дієнових кон'югатів (ДК) користувалися методом І. Д. Стальної, який заснований на тому, що стадія утворення вільних радикалів в молекулах поліненасичених жирних кислот супроводжується системою спряжених подвійних зв'язків. Внаслідок цього виникає новий максимум в спектрі поглинання 233 нм. Концентрацію малонового діальдегіду (МДА) досліджували за методом І. Д. Стальної та Т. Г. Гаришвілі, який базується на тому, що при в умовах високої температури в кислом середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою. В результаті цієї реакції утворюється пофарбований триметіновий комплекс з максимумом поглинання 532 нм.

Активність глутатіонредуктази (ГР) вивчали за методом Ф. Є. Путіліної, принцип якого ґрунтується на здатності цього ферменту каталізувати реакцію відновлення окисленого глутатіону з використанням за якості відновлювального еквівалента НАДФ·Н<sub>2</sub>. Принцип метода дослідження вмісту відновленого глутатіону (G-SH) Ф. Є. Путіліної і С.Д. Зоїдзе заснований на тому, що глутатіон реагує з надлишком алоксану. В результаті такої реакції утворюється сполука, яка має максимум поглинання при довжині хвилі 305 нм

Стан інтерферогенезу оцінювали за результатами проточної лазерної цитометрії із застосуванням парамагнітних часток. Для проведення дослідження використовували проточний лазерний цитофлюорометр FACS Calibur™ System (виробник Becton Dickinson) та тест-системи виробника.

Для оцінки отриманих результатів також обстежені 30 дітей віком до 3-х років, у яких протягом трьох місяців інфекційні захворювання не спостерігали.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на PC ASUS A7V8X-X/LAN за допомогою Microsoft Office 2010, Stat Plus 2009. Бази даних формувалися в таблицях Microsoft Excel. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню помилку середньої арифметичної (m). За допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t) оцінювали вірогідність рі-

зниці середніх величин у групах порівняння (р).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Зміни вмісту продуктів ПОЛ і показників АОС спостерігали у всіх обстежених дітей (таблиця). Однак, вираженість встановлених порушень коливалася залежно від тяжкості перебігу ГГС. Так, кількість МДА в ротовій рідині дітей з легким перебігом хвороби підвищувалася незначно і перевищувала фізіологічний показник лише в 1,2 разу. При тяжкому перебігу рівень МДА в ротовій рідині хворих дітей збільшувався в 1,9 разу порівнянно з показником здорових дітей ( $p < 0,05$ ). У таких дітей відзначали підвищення температури тіла до  $(39,36 \pm 0,62)^\circ\text{C}$ . При об'єктивному огляді: слизова оболонка рота була гіперемована, набрякла, спостерігали виражені прояви катарального або виразково-некротичного гінгівіту. Множинні герпетичні ве-

зикули виникали на слизовій оболонці рота, губ, язика, у 16 (40 %) дітей - на щоках, у 23 (57,5 %) дітей – на яснах. Також елементи висипу спостерігали на шкірі носо-губного трикутника, вушних раковин, пальців рук, вії, на кон'юнктиві очей у обстежених дітей. При зливанні везикул виникали крупні елементи, після відкриття яких формувалися крупні ерозії.

Ступінь зростання вмісту ДК в крові дітей з ГГС також корелював з тяжкістю перебігу хвороби (див. табл.). При проведенні статистичної обробки встановлені достовірні відмінності між показниками, встановленими в усіх групах дітей з ГГС та здоровими обстеженими ( $p < 0,05$ ). Але, не відзначено значущого відхилення при співставленні результатів дослідження у дітей з легким та середньотяжким перебігом ГГС.

Таблиця

**Вміст ДК, МДА, G-SH, активності ГР, рівня IFN- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  у дітей з ГГС залежно від тяжкості перебігу хвороби ( $M \pm m$ )**

Показники	Діти з ГГС			Здорові діти (n=30)
	Легкий перебіг (n=13)	Середньотяжкий перебіг (n=35)	Тяжкий перебіг (n=40)	
МДА, нмоль/л	151,57 $\pm$ 6,39*	202,09 $\pm$ 6,74*	239,72 $\pm$ 8,49*	126,31 $\pm$ 4,28
ДК, нмоль/л	9,59 $\pm$ 0,31*	11,04 $\pm$ 1,65*	17,36 $\pm$ 1,08*	8,26 $\pm$ 0,32
G-SH, мг/мл	134,17 $\pm$ 7,62*	154,81 $\pm$ 5,36*	198,87 $\pm$ 7,96 *	103,21 $\pm$ 6,14
ГР, НАДФ·Н <sub>2</sub> / хвил. на 1г білка	17,83 $\pm$ 0,46*	14,49 $\pm$ 0,37*	10,08 $\pm$ 0,23*	23,19 $\pm$ 1,25
IFN- $\alpha$ , пг/мл	18,18 $\pm$ 0,73	14,54 $\pm$ 0,66*	12,83 $\pm$ 0,59*	21,82 $\pm$ 1,61
IFN- $\gamma$ , пг/мл	12,88 $\pm$ 1,03*	9,42 $\pm$ 0,28*	6,72 $\pm$ 0,13*	16,74 $\pm$ 2,18

Примітка: \* – вірогідна різниця в порівнянні з показниками здорових дітей ( $p < 0,05$ ).

У результаті проведених досліджень виявлено недостатність реакції системи антиоксидантного захисту у відповідь на посилення процесів ПОЛ у дітей з різним ступенем тяжкості перебігу ГГС (див. табл.). Так, при легкому перебігу ГГС концентрація G-SH знижувалася в ротовій рідині дітей в 1,3 разу, при середньотяжкому перебігу – в 1,5 рази, тяжкому перебігу - майже в 2 рази порівняно із здоровими обстеженими ( $p < 0,05$ ).

Пригнічення активності ферменту ГР у ротовій рідині хворих дітей відбувалося паралельно з підвищенням концентрації продуктів ПОЛ – ДК та МДА та збільшенням тяжкості перебігу ГГС. Якщо в групі дітей з легким перебігом ГГС показник активності ГР дорівнював  $(17,83 \pm 0,46)$  НАДФ·Н<sub>2</sub>/ хвил. на 1г білка, то в групі з тяжким перебігом він складав лише  $(10,08 \pm 0,23)$  НАДФ·Н<sub>2</sub>/ хвил. на 1г білка. Означені результати були нижче за норму в 1,3 і 2,3 рази відповідно ( $p < 0,05$ ).

На наш погляд, наведені вище дані свідчать

про те, що одною з центральних ланок формування патологічних змін у клітинах слизової оболонки рота при ГГС є інтенсифікація процесів ВРО. В результаті цього в клітинах відбувається надлишкове накопичення продуктів ПОЛ, спостерігаються зміни поверхневого заряду біомембран, змінюються біологічні властивості клітинних мембран, в них виникають пори, підвищується проникність для іонів Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, H<sup>+</sup>. Разом з тим із клітин в цитоплазму виходять іони K<sup>+</sup>, які також здатні ушкоджувати клітинні біомембрани. Все це, в свою чергу, призводить до руйнування клітин.

При аналізі отриманих результатів (див. табл.) встановлено, що у дітей з середньотяжким і тяжким перебігом ГГС відбувалося зниження рівня IFN- $\alpha$  порівняно з практично здоровими ( $p < 0,05$ ). Так, в II групі спостереження вміст IFN- $\alpha$  зменшувався в 1,5 рази, а в III групі спостереження – в 1,7 разів ( $p < 0,05$ ).

У групі дітей з легким перебігом ГГС показ-

ник IFN- $\alpha$  знаходився в межах норми. У таких дітей відзначали нетривале підвищення температури тіла до  $(37,26 \pm 0,21)^\circ\text{C}$  протягом  $(2,81 \pm 0,30)$  днів. Ознаки інтоксикації були виражені слабо. На фоні гіперемії слизової оболонки порожнини рота спостерігали одиничні або згруповані болісні елементи висипу у вигляді везикул, кількість яких не перевищувала 5.

Як видно з представленої таблиці, у всіх обстежених дітей (здорових та хворих на ГГС) спостерігалось переважання IFN- $\alpha$  над IFN- $\gamma$ . Динаміка рівня IFN- $\gamma$  була аналогічною до IFN- $\alpha$ : досліджуваний показник зменшувався у міру прогресування патологічного процесу. Однак, зниження вмісту IFN- $\gamma$  відбувалося більш прогресивно, ніж IFN- $\alpha$ . Так, встановлено зниження кількості IFN- $\gamma$  у пацієнтів I групи в 1,3 разів, II – майже в 2 рази, III – в 2,5 рази порівняно із здоровими обстеженими ( $p < 0,05$ ).

Зміни в системі інтерферону корелювали із змінами, які відбувалися з боку ПОЛ/АОС. Так, встановлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ДК в сироватці крові та вмістом IFN- $\alpha$  ( $r = -0,983$ ), ДК та IFN- $\gamma$  ( $r = -0,973$ ); концентрацією МДА та IFN- $\alpha$  ( $r = -0,903$ ), МДА та IFN- $\gamma$  ( $r = -0,863$ ). Інші дані отримані при проведенні кореляційного аналізу між вмістом відновленого глутатіону в сироватці крові та IFN- $\alpha$  ( $r = 0,983$ ) та IFN- $\gamma$  ( $r = 0,983$ ). В даному випадку встановлено прямий кореляційний зв'язок, сила якого розцінювалася як виражена. Тобто, активація перебігу реакцій ПОЛ та накопичення активних радикалів супроводжується зростаючою недостатністю в системі інтерферону.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок про наявність зв'язку між активністю процесів ВРО, АОС та імунної системи, зокрема системи IFN. Механізм регуляції цих систем в умовах дії чужорідного патогену можна представити наступним чином. Проникнення і подальша реплікація HSV 1/2 типу сприяє ініціації реакцій ВРО і активації глутатіонової протиперекисної системи. Однак, на певному етапі розвитку патологічного процесу АОС виснажується і стає неспроможною протистояти та нейтралізувати безперервно наростаючі активні форми кисню. Зниження її активності сприяє формуванню більш високого рівня ПОЛ, що призводить до надлишкового радикалоутворення в клітинах, в т.ч., в імунокомпетентних клітинах. Відбувається порушення перебігу внутрішньоклітинних процесів, які призводять до дефектності функціонування клітин, які повинні відповідати синтезом IFN у відповідь на проникнення чужорідного патогену. Такі зміни можуть бути причиною прогресування ГГС і формування

хронічних форм захворювання.

**Висновки.** 1. При гострому герпетичному стоматиті у дітей встановлено підвищення інтенсивності перебігу реакцій ПОЛ на фоні зниження активності АОС і недостатності функціонування системи IFN.

2. Ступінь вираженості змін з боку процесів ПОЛ, АОС та інтерферогенезу поглиблюється разом із збільшенням тяжкості перебігу гострого герпетичного стоматиту.

3. Виявлені порушення потребують подальшого дослідження в процесі профілактики і лікування хворих.

### Список літератури

1. **Габор М. Л.** Стан атиоксидантного захисту, процеси перекисного окислення ліпідів та цитокіновий статус у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / М. Л. Габор, О. І. Лемко // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 40–42.

2. **Ганцарюк Д. О.** Інтенсивність пероксидного окислення ліпідів та стан глутатіонової ланки протіоксидантного захисту у хворих на хронічний панкреатит за серцевої недостатності / Д. О. Ганцарюк // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 60–62.

3. **Ершов Ф. И.** Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.

4. **Иванов О. С.** Состояние про- и антиоксидантной активации у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта / О. С. Иванов, В. В. Лазарев, Е. В. Гамиева // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 195.

5. **Кетлинский С. А.** Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.

6. **Кравченко Л. С.** Зміни біохімічних та імунологічних показників факторів захисту ротової рідини при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота / Л.С. Кравченко, Н.О. Бас // Український стоматологічний альманах. – 2011. – № 6. – С. 38-41.

7. **Dinarello C.** Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings / C. Dinarello // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2008. – Vol. 11 (3). – P. 91–103.

8. **Maher J. J.** Cytokines: overview / J. J. Maher // Seminars in Liver Diseases. – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 109–115.

### REFERENCES

1. **Gabor M. L., Lemko O. I.** The state of antioxidant defense, lipid peroxidation and cytokine status in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Ukrains'kij medichnij al'manah*. 2010;13(3):40-42.

2. **Gancarjuk D. O.** Intensity of peroxide lipid oxidation and state of glutathione link of antioxidant defense in patients with chronic pancreatitis in heart failure. *Ukrains'kij medichnij al'manah*. 2011;14(1):60–62.

3. **Ershov F. I., Kiselev O. I.** *Interferony i ih induktory (ot molekul do lekarstv)* [Interferons and their inducers (from molecules to drugs)]. Moskva: GEOTAR–Media Publ., 2005. 368p.
4. **Ivanov O. S., Lazarev V. V., Gamieva E. B.** The state of pro- and antioxidant activation in children with allergic diseases of the respiratory tract. *Allergologija i imunologija*. 2009;10(2):195.
5. **Ketlinsky S. A., Simbircev A. S.** *Citokiny* [Cytokines]. St. Petersburg: Foliant Publ., 2008. 552p.
6. **Kravchenko L. S., Bas N. O.** Changes in biochemical and immunological parameters of factors of protection of oral fluid in diseases of the oral mucous membrane. *Ukrains'kij stomatologichnij al'manah*. 2011; 6:38-41.
7. **Dinarelo C.** Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2008;11 (3): 91–103.
8. **Maher J. J.** Cytokines: overview. *Seminars in Liver Diseas*. 2009;2(19):109–115.

Надійшла 04.05.17

