



УДК 004.2

## UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE IN CHILDREN AND THE RISK OF FORMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

### НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ДИСПЛАЗІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ ТА РИЗИК ФОРМУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

**Rochynok T.V./Починок Т.В.***d.m.s., prof./д.м.н., проф.***Vasiukova M.M./Васюкова М.М.***c.m.s., assoc. prof./к.м.н., доц.**Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,**Київ, бул. Т. Шевченка 13, 01601**Bogomolets National Medical University, Kyiv, T. Shevchenka blvd. 13, 01601***Kudlatska-Tyshko I.S./Кудлацька-Тишко І.С.***resident doctor/ інтерн**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,**Київ, вул. Дорогожицька 9, 04112**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,**9 Dorohozhytska Str., Kyiv, 04112*

**Анотація.** Аналіз літератури дозволяє прийти до висновку, що на теперішній час недостатньо вивчені предиктори розвитку ендотеліальної дисфункції у дітей з НДСТ. В роботі вивчено стан окислювальної модифікації білків і ліпідів, а також активності деяких антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази - СОД і каталази - КТ) у дітей з НДСТ старшого шкільного віку, як факторів ризику формування ЕД (ендотеліальної дисфункції). Було проведено обстеження 63 дітей (28 дівчат та 35 хлопців) у віці 11-18 років: 33 дитини (13 дівчат та 20 хлопців) мали прояви НДСТ і склали основну групу; 30 дітей (15 дівчат та 15 хлопців) без диспластичних змін – контрольну групу. При НДСТ у дітей підліткового віку спостерігається окислювальний стрес, в основі якого лежать порушення у системі ПОБ, ПОЛ та дисбаланс антиоксидантних ферментів (СОД та КТ). Було помічено підвищення продуктів ПОБ в плазмі крові, ПОЛ в еритроцитах і дисбаланс в АОСЗ (підвищення активності СОД в плазмі венозної крові, зниження активності КТ в плазмі і еритроцитах венозної крові) у дітей з НДСТ пубертатного віку. Окисний стрес, поряд з обмеженням доступності оксиду азоту, є фактором ризику розвитку ендотеліальної дисфункції і може сприяти прозапальним, протромботичним, проліферативним та вазоконстрикторним процесам в організмі дітей з НДСТ.

**Ключові слова:** діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, НДСТ, ендотеліальна дисфункція, ЕД, окисний стрес.

#### Вступ.

Не існує універсального визначення терміну «ендотеліальна дисфункція» (ЕД). У вузькому розумінні ЕД визначається як втрата здатності судинної стінки до вазодилатації внаслідок розвитку окислювального стресу зі зниженням синтезу оксиду азоту (NO), активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та перекисного окислення білків (ПОБ) у зв'язку з чим виникає окислювальна деструкція білків та ліпідів клітин ендотелію [1, 2]. У дітей при недиференційованій дисплазії сполучної тканини (НДСТ) відбувається окислювальний стрес, в умовах якого при взаємодії NO і супероксиданіону надмірно синтезується пероксинітрил; при нерадикальному розпаді останнього



утворюється нітрат азоту ( $\text{NO}_3^-$ ), а при радикальному - генерується  $\text{OH}^-$  - радикал, який є активатором аргінази [3]. Окислювальний стрес призводить, з одного боку, до підвищення синтезу попередників колагену, а з іншого - до обмеження утворення оксиду азоту ендотеліальною  $\text{NO}$ -синтазою (ENOS) внаслідок конкуренції ENOS і аргінази за загальний субстрат - L-аргінін, що обмежує доступність  $\text{NO}$  з подальшим розвитком ендотеліальної дисфункції [4]. Порушення біодоступності  $\text{NO}$  може бути пов'язане також з продукцією супероксиданіону, який його швидко зв'язує і інактивує. В свою чергу утворення високотоксичного пероксинітриду ( $\text{ONOO}^-$ ) сприяє активації ПОЛ при порушенні рівноваги між анти- і прооксидантними процесами [5]. Аналіз літератури дозволяє прийти до висновку, що на теперішній час недостатньо вивчені предиктори розвитку ендотеліальної дисфункції у дітей з НДСТ [2].

**Мета дослідження:** вивчити стан окислювальної модифікації білків і ліпідів, а також активності деяких антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази - СОД і каталази - КТ) у дітей з НДСТ старшого шкільного віку, як факторів ризику формування ЕД.

### Виклад основного матеріалу

Обстежено 63 дитини (28 дівчат та 35 хлопців) у віці 11-18 років: 33 дитини (13 дівчат та 20 хлопців) мали прояви НДСТ і склали основну групу; 30 дітей (15 дівчат та 15 хлопців) без диспластичних змін – контрольну групу. Методом спектрофотометрії в плазмі крові визначали інтенсивність процесів ПОЛ за рівнем зміни індексу переокисної модифікації ліпопротеїдів і малонового діальдегіду (МДА) в плазмі крові і в мембранах еритроцитів. Проведено також вивчення вільнорадикального окислення білків за вмістом кінцевих продуктів окислювальної модифікації 2,4-дінітрофенілгідрозонів плазми крові. Вивчення активності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОСЗ) – за вмістом КТ і СОД в мембранних структурах і плазмі венозної крові. Рівень загального холестерину (ХС) визначали на біохімічному аналізаторі "Ciba-Corning". Серед обстежених дітей переважав MASS-фенотип (64%), порівнюючи з Елерсоподібною (15%) та Марфаноїдною зовнішністю (21%). У дітей з НДСТ переважали вегетативні дисфункції з пароксизмами, біліарна дисфункція, порушення статури, міопія, - у порівнянні з дітьми без НДСТ. З малих аномалій внутрішніх органів у дітей з НДСТ частіше зустрічалися пролапс мітрального клапану без гемодинамічних змін, додаткові хорди лівого шлуночка та аномалії розвитку жовчного міхура у порівнянні з дітьми без НДСТ. У плазмі крові дітей з НДСТ спостерігалось достовірне підвищення продуктів ПОБ ( $2,61 \pm 0,08$  УО/мл) та індексу переокисної модифікації ліпопротеїдів ( $1,30 \pm 0,04$  УО/мл) порівняно з групою дітей без НДСТ ( $1,90 \pm 0,03$  УО/мл;  $p < 0,05$  і  $1,10 \pm 0,03$  УО/мл;  $p < 0,05$ ). У дітей із НДСТ також відмічалось підвищення в плазмі венозної крові рівня кінцевих продуктів окисної модифікації білків 2,4-дінітрофенілгідрозонів ( $0,63 \pm 0,02$  УО/мл) порівняно з рівнем цих продуктів ( $0,51 \pm 0,02$  УО/мл;  $p < 0,05$ ) у дітей без НДСТ. Найбільш чутливими до процесів пероксидації виявилися білки плазми венозної крові у порівнянні з ліпідами. Так, дослідження рівня кінцевого продукту ПОЛ - МДА в плазмі венозної крові дітей з НДСТ не виявило достовірних змін у порівнянні з показниками дітей з



групи контролю ( $P > 0,05$ ). Отримані результати свідчать про відсутність односпрямованого взаємозв'язку між ПОВ та ПОЛ плазми крові у дітей з НДСТ. Вивчення активності антиоксидантних ферментів у дітей з НДСТ показало підвищення активності в плазмі венозної крові СОД ( $2,60 \pm 0,20$  мкмоль/мін мг білку) у порівнянні з ( $1,60 \pm 0,09$  мкмоль/мін мг білку,  $P < 0,05$ ) показниками дітей без НДСТ та зниження активності КТ в плазмі венозної крові дітей і НДСТ ( $23,90 \pm 1,8$  мкат/л) у порівнянні з показниками активності КТ у дітей без ДСТ ( $29,20 \pm 1,90$  мкат/л;  $P < 0,05$ ). В мембранах еритроцитів у дітей з НДСТ спостерігалось порушення будови ліпідного шару: підвищувався вміст холестерину ( $0,35 \pm 0,01$  мкмоль /мг у порівнянні з  $0,30 \pm 0,01$  мкмоль /мг у дітей без НДСТ,  $P < 0,05$ ) при нормальній кількості сумарних фосфоліпідів ( $P > 0,05$ ). Одним з механізмів перебудови мембрани еритроцитів, можливо, є активація ПОЛ і зниження активності АОСЗ. Виходячи з отриманих результатів дослідження, у дітей з НДСТ відмічалось підвищення рівня кінцевих продуктів ПОЛ - МДА в мембранах еритроцитів венозної крові ( $1,05 \pm 0,07$  мкмоль /хв.мг білка) в порівнянні з такими в контрольній групі дітей без НДСТ ( $0,75 \pm 0,03$  мкмоль /хв.мг білка,  $P < 0,05$ ). Поряд з цим, виявлялося значне зниження показника АОСЗ - КТ в мембранах еритроцитів венозної крові дітей з НДСТ ( $1,88 \pm 0,16$  УО /мг) в порівнянні з такими в контрольній групі дітей без НДСТ ( $2,80 \pm 0,80$  УО /мг,  $P < 0,05$ ). Таким чином, підвищення продуктів ПОВ в плазмі крові, ПОЛ в еритроцитах і дисбаланс в АОСЗ (підвищення активності СОД в плазмі венозної крові, зниження активності КТ в плазмі і еритроцитах венозної крові) у дітей з НДСТ пубертатного віку викликає осторогу, оскільки надмірна пероксидація білків і ліпідів, унаслідок дисбалансу ПОЛ і АОСЗ, може призводити до руйнування мембран клітин організму, підвищення розпаду колагену з розвитком патологічних процесів в різних органах і системах дитини.

### **Висновки**

1. При НДСТ у дітей підліткового віку спостерігається окислювальний стрес, в основі якого лежать порушення у системі ПОВ, ПОЛ та дисбаланс антиоксидантних ферментів (СОД та КТ).
2. Окисний стрес, поряд з обмеженням доступності оксиду азоту, є фактором ризику розвитку ендотеліальної дисфункції і може сприяти прозапальним, протромботичним, проліферативним та вазоконстрикторним процесам в організмі дітей з НДСТ.

### **Література**

1. Chakravarti B. , Oxidative modification of proteins: Age – related changes / B. Chakravarti, N. Deb // Gerontology. 2007. 53. P 128-139.
2. Dean R.T. Free radical damage to proteins: the influence of the relative localization of radical generation, antioxidants and target proteins / R.T. Dean, J.V. Hunt, A.J. Grant // Free Rad. Biol. Med. 1991. vol. 11. P. 161-165.
3. Pochinok T. V. Oxidative stress and the status of the systems of coagulation and fibrinolysis in children with undifferentiated dysplasia of connective tissue / T. V. Pochinok, A. V. Kotzyuruba, P. G. Gritsenko and others. // Pediatrics, obstetrics



and gynecology. 2011. №1 (443). –P. 27-33.

4. Wulf D. Free radicals in the physiological control of cell function / *Physiol Rew.* – 2002. – № 82. – P. 47-95.

5. Nedelkovic Z.S. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction / Z.S. Nedelkovic, N. Gorce, J. Loscalzo // *Postgrad Med. J.* – 2003. – №79. – P. 195-200.

**Abstract.** *Analysis of the literature allows us to conclude that predictors of endothelial dysfunction in children with UDCT are currently insufficiently studied. The state of oxidative modification of proteins and lipids, as well as the activity of some antioxidant enzymes (superoxide dismutase - SOD and catalase - CA) in children of senior school age with UDCT as risk factors for formation of ED (endothelial dysfunction) was studied. A survey of 63 children (28 girls and 35 boys) aged 11-18 years was conducted: 33 children (13 girls and 20 boys) had manifestations of UDCT and formed the main group; 30 children (15 girls and 15 boys) without dysplastic changes - control group. In adolescents with UDCT, oxidative stress is observed, which is based on violations in the system of peroxidation of proteins, peroxidation of lipids and imbalance of antioxidant enzymes (SOD and CA). There was an increase in products of protein peroxidation in blood plasma, lipid peroxidation in erythrocytes and imbalance in AOPS (meaning antioxidative protection system; increased activity of SOD in venous blood plasma, decreased CA activity in plasma and venous blood erythrocytes) in children of puberty age with UDCT. Oxidative stress, along with limiting the availability of nitric oxide, is a risk factor for formation of endothelial dysfunction and may contribute to pro-inflammatory, prothrombotic, proliferative, and vasoconstrictor processes in children with UDCT.*

**Key words:** *children, undifferentiated dysplasia of connective tissue, UDCT, endothelial dysfunction, ED, oxidative stress.*