

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА**

**ШМУЛІЧ ОЛЕСЯ ВАДИМІВНА**

**УДК: 616-021.8-053.2-074:577.121(043.3)**

**ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО ПРОФІЛЮ ТА ГОРМОНАЛЬНОЇ  
РЕГУЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

**14.01.32 – медична біохімія**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2017**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**М'ясоєдов Валерій Васильович**,  
Харківський національний медичний університет МОЗ України, проректор з наукової роботи.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Непорада Каріне Степанівна**,  
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, завідувач кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії;

доктор медичних наук, доцент  
**Пентюк Наталія Олександрівна**,  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини.

Захист відбудеться «30» червня 2017 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.05 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2017 р.

**Вчений секретар**  
**спеціалізованої вченої ради К 05.600.05**  
**кандидат медичних наук**

**О. А. Назарчук**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Вивчення та встановлення загальних закономірностей перебігу процесів обміну речовин та енергії, їх гормональної регуляції та перебудови при патологічних станах, зокрема atopічній патології, залишається одним із центральних завдань медичної біохімії. Актуальність проблеми зумовлена широкою розповсюдженістю atopічних захворювань (АЗ), яка сягає 5-10% серед дитячого та дорослого населення різних країн (Антипкін Ю.Г. 2011, 2016; Белозерова С.М., 2011; Гуртовая М.Н., 2014; Фещенко Ю.И., 2015; Hill D.A., 2016; Hansen T. E., 2016). В останні роки в США, країнах Європи та Україні реєструють стійку тенденцію до зростання питомої ваги atopічного дерматиту, бронхіальної астми, кропив'янки та набряку Квінке серед неінфекційних захворювань у дітей різного віку (Антипкін Ю.Г., 2010, 2016; Гуртовая М.Н., 2014; Hill D.A., 2016; Hansen T. E., 2016). АЗ вирізняються раннім дебютом, тяжким рецидивуючим перебігом, хронізацією процесу, що призводить до зниження соціальної адаптації та ранньої інвалідизації дітей (Белозерова С.М., 2011; Антипкін Ю.Г, 2016; Hansen T. E., 2016).

АЗ розглядають як мультифакторну патологію, яка здебільшого детермінується взаємодією різних чинників навколишнього середовища, спадкової схильності та особливостями функціонального стану імунної системи. Єдність механізмів розвитку atopічного дерматиту, бронхіальної астми, кропив'янки та набряку Квінке дало підставу об'єднати усі ці захворювання назвою «atopічна патологія» (Регада М.С., 2012; Магарадзе Д.Ш., 2014; Волосовец А.П., 2015; Елесеєва Т.И., 2015). Біохімічні аспекти АЗ здебільшого розглядають з точки зору генетично-детермінованих чи набутих особливостей перебігу імунних процесів, розладів сигнальних систем імунозапальних процесів, генорегуляторних порушень, D-вітамінної недостатності (Беляєва Л.М., 2008; Бабаджан Н.Д., 2011; Безруков Л. О., 2012; Гришило П.В., 2016; Brehm J.M. et al., 2010; Szczepankiewicz A. et al., 2009; Yang I.V., 2014; Li L. et al., 2016).

Незважаючи на значний прогрес в розумінні імунних механізмів формування АЗ, особливості метаболічного патерну та його регуляції у дітей з різними нозологічними формами atopічної патології залишаються дискусійними. В сучасній літературі бракує інформації щодо змін білкового, вуглеводного та ліпідного обміну, процесів перекисного окиснення, особливостей амінокислотного спектру та мікроелементного складу плазми крові у дітей з АЗ у різні періоди захворювання. Відсутність цілісної інформації щодо варіабельності перебігу основних біохімічних процесів, їх гормональної регуляції та особливостей метаболічної адаптації за умов найбільш поширеної atopічної патології (atopічної форми бронхіальної астми, atopічного дерматиту, гострого алергозу) ускладнює розробку персоналізованих підходів до діагностики, вибору фармакотерапевтичної тактики та моніторингу ефективності лікування дітей з АЗ. Таким чином, вищезазначені проблемні наукові напрямки обумовлюють актуальність дисертаційного дослідження щодо комплексного вивчення основних біохімічних показників обміну білків, вуглеводів, ліпідів, біогенних елементів та ендокринної системи у дітей, хворих на АЗ, і дозволяють вирішити нове наукове завдання медичної біохімії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано у Харківському національному медичному університеті в рамках наукової проблеми «Визначення етіологічного спектру алергійних захворювань у дітей залежно від статі та віку номографічним методом» відповідно до загальної програми «Медико - біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0111U001400).

**Мета** – з'ясувати особливості метаболічного профілю та гормональної регуляції у дітей з atopічними захворюваннями шляхом комплексної оцінки показників білкового, вуглеводного, ліпідного, мікроелементного обміну, рівнів стероїдних, тиреоїдних гормонів та обґрунтувати їх критеріальну значущість у різні періоди захворювання.

#### **Завдання дослідження**

1. Оцінити показники білкового обміну (вміст загального білка, його фракцій, гострофазових білків, амінокислотного пулу крові, складових залишкового нітрогену - сечовини, креатиніну, сечової кислоти) у дітей, хворих на основні нозологічні форми АЗ (атопічна бронхіальна астма, atopічний дерматит, гострий алергоз) у різні періоди захворювання.

2. Дослідити показники вуглеводного обміну (вміст глюкози, пірувату, лактату, відношення лактат/ піруват в крові) у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії.

3. Вивчити показники обміну ліпідів (вміст загальних ліпідів, холестерину, неестерифікованих жирних кислот, маркерів переокислення ліпідів в крові, фосfolіпідний спектр мембран лейкоцитів) у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії.

4. Оцінити особливості гормонального статусу шляхом дослідження вмісту кортикотропіну, тиреотропіну, кортизолу, трийодтироніну та тироксину в крові у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії.

5. Дослідити вміст олігобіогенних (кальцію, калію, натрію) та мікробіогенних елементів (заліза, цинку, міді) в крові у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії.

6. Встановити особливості метаболічного патерну у дітей з АЗ шляхом вивчення зв'язків між показниками обміну білків, ліпідів, вуглеводів, мінерального обміну, гормонального статусу та обґрунтувати їх критеріальну значущість у періоди загострення та ремісії.

*Об'єкт дослідження* – особливості метаболічного патерну у дітей з АЗ.

*Предмет дослідження* – показники основних видів обміну речовин та гормональної регуляції, їх зв'язок та критеріальна значущість у дітей з АЗ.

*Методи дослідження* – клініко-лабораторні (отримання плазми та сироватки крові), спектрофотометричні, спектрофлюорометричні, хроматографічні (розділення на фракції, визначення вмісту метаболітів), електрофоретичні, імуноферментні, радіоімунні, атомно-абсорбційний та пламенево-фотометричний, статистичні, математичне моделювання (кореляційна адаптометрія).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше проведена комплексна оцінка показників обміну білків, вуглеводів, ліпідів, біогенних елементів, рівня кортикостероїдних та тиреоїдних гормонів у дітей, хворих на atopічну форму бронхіальної астми, atopічний дерматит, кропив'янку, поєднаною з набряком Квінке залежно від періоду захворювання, персоніфіковані підходи до моніторингу

метаболических порушень та з'ясована їх значущість як додаткових критеріїв перебігу АЗ у дітей. Доповнені теоретичні поняття щодо плинності біохімічних процесів та їх гормональної регуляції у дітей з АЗ, окреслені критеріальні показники оцінки метаболічного патерну для підвищення ефективності діагностики та контролю перебігу atopічної патології.

Встановлено, що розвиток АЗ у дітей пов'язаний не лише з безпосереднім впливом алергенів на імунну систему, а і опосередковується через порушення основних видів обміну речовин. Вперше засвідчено, що у дітей з АЗ у період загострення та клінічної ремісії спостерігаються зміни показників білкового обміну (з наявністю гіпер- або диспротеїнемії залежно від нозології та періоду захворювання); виявляються характерні зміни амінокислотного спектру плазми крові - зниження рівня гістидину, триптофану та тирозину (в 1,2 - 1,4 разу) в гострий період та підвищення рівня гістидину (в 1,5 разу) у період ремісії; реєструється підвищення рівня сечової кислоти (в 1,4 разу) в крові у різні періоди АЗ.

У дітей з АЗ реєструються зміни вуглеводного та ліпідного обміну з розвитком гіперлактатемії (бронхіальна астма у період ремісії та atopічний дерматит у період загострення), гіпопіруватемії, підвищенням співвідношення лактат/піруват, підвищенням вмісту вільних жирних кислот та зниженням вмісту загальних ліпідів в сироватці крові, що свідчить про пригнічення аеробного окиснення глюкози та активацію ліполітичних процесів. У дітей з АЗ спостерігається активація вільнорадикальних процесів, перерозподіл фосфоліпідного складу мембран лейкоцитів (зі зниженням вмісту фосфатидилетаноламіну та підвищенням вмісту лізофосфоліпідів) у різні періоди захворювання. Встановлено, що у дітей з АЗ виявляються характерні зміни в функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного ланцюга (з підвищенням вмісту тиреотропіну, тироксину, трийодтироніну в крові) та гіпоталамо-гіпофізарно-адрено-кортикального ланцюга (з підвищенням вмісту кортикотропіну та кортизолу в крові), які поглиблюються у період загострення. Вперше встановлено, що у дітей з АЗ виявляється характерний дисбаланс мікроелементного обміну зі зниженням (у 1,2 - 1,25 разу) вмісту заліза, цинку та міді в плазмі крові із посиленням їх дефіциту в період загострення.

**Практичне значення одержаних результатів.** За допомогою методів математичної статистики обґрунтовано критеріальну значущість біохімічних показників для оцінки особливостей метаболізму білків, ліпідів, вуглеводів, мінерального обміну та стану гормональної регуляції у дітей з АЗ. Інтегральна оцінка основних видів обміну речовин дає змогу індивідуалізувати та підвищити ефективність діагностичних, терапевтичних заходів стосовно дітей, хворих на АЗ. На підставі кореляційної адаптометрії встановлені зв'язки між основними показниками обміну білків, вуглеводів та ліпідів у дітей з АЗ у різні періоди захворювання. Показано, що у дітей з АЗ у період загострення та ремісії критеріальне значення мають порушення білкового обміну та посилення гліколітичних процесів. Посилення ліполітичних процесів спостерігається у дітей з усіма дослідженими нозологічними формами АЗ. Дисмікроелементози є більш характерними для atopічного дерматиту та бронхіальної астми.

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну роботу кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету МОЗ України;

кафедри підліткової медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України; кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

За участі автора розроблено методичні рекомендації визначення етіологічного спектру алергійних захворювань у дітей залежно від статі та віку номографічним методом (гриф МОЗ України 20.13/87.13 від 01.04.2013 р.), які впроваджені в роботу КЗОЗ «Міська дитяча поліклініка № 2», м. Харків.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто обрано тему, визначено мету, завдання та напрямки досліджень, проведено патентний пошук, огляд та узагальнення сучасних літературних даних за темою дисертації. Сформульовано напрямки досліджень, розроблено програму та методику досліджень. Усі дослідження виконано при безпосередній участі дисертанта. Автором написано всі розділи дисертації, проведено статистичну обробку отриманих даних. Аналіз і узагальнення результатів дослідження та формулювання висновків, практичних рекомендацій проведено спільно з науковим керівником. Біохімічні дослідження проведені за консультативної допомоги к.б.н., доцента кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету Т.В. Горбач. Автор висловлює вдячність і повагу науковому керівнику, д.мед.н., професору В.В. М'ясоєдову за консультативну та технічну допомогу при виконанні фрагментів дисертаційної роботи. У дисертації використано власні наукові публікації, у тому числі написані у співавторстві. У дисертаційній роботі не використовувалися ідеї або розробки, які належать співавторам публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднено на III Республіканській конференції «Респираторные заболевания – от ребенка к взрослому» (Євпаторія, 2006); IX Українському біохімічному з'їзді (Харків, 2006); IV Міжнародному конгресі «Спадкові метаболічні захворювання» (Харків, 2010); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями (Харків, 2012), X Міжнародній науково - практичній конференції «Найновітні наукові постиження – 2014» (Софія, Болгарія, 2014); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями» (Харків, 2015).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць: 7 статей (4 одноосібних) у наукових фахових виданнях ДАК України, 1 – в науково-практичному журналі МОЗ України (з них 6 включені до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття - у збірці матеріалів конференції іншої держави, 7 тез в матеріалах з'їздів та конференцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 176 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина - 143 сторінки) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 292

найменування (212 кирилицею, 80 латиницею). Робота ілюстрована 26 таблицями і 37 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**В огляді літератури** наведені сучасні концепції патогенезу основних нозологічних форм atopічної патології, особливості обміну речовин та його регуляції у дітей, хворих на АЗ.

**Матеріали та методи дослідження.** Рандомізація пацієнтів та збір матеріалу для біохімічних досліджень проведені на базі КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1», м. Харків. У клініко-лабораторне обстеження було включено 183 дитини, хворих на АЗ (віком 3-18 років), з яких 122 (66,7%) дитини з atopічною бронхіальною астмою (БА), 36 (19,7%) - з atopічним дерматитом (АД) та 25 (13,7%) дітей – з гострим алергозом (кропив'янка, поєднана з набряком Квінке) в гострій період та період клінічної ремісії. В контрольну групу увійшло 20 практично здорових дітей без вказівок на обтяженість індивідуального та сімейного алергологічного анамнезу.

Матеріали дисертації розглянуті Етичною комісією Харківського національного медичного університету МОЗ України (протокол № 3 від 2 березня 2016 р.) і наданий висновок, що проведені дослідження не суперечать положенням Гельсінської декларації (1964 р.), іншим міжнародним етичним вимогам та діючому в Україні законодавству, не порушують етичних норм в науці та стандартів проведення біомедичних досліджень.

**Методи дослідження, що використовувалися в роботі.** Вміст загального білка у сироватці крові визначали за допомогою біуретової реакції (Камышников В.С., 2003). Достовірність результатів контролювали за допомогою контрольних сироваток «Биоконт С» (РФ). Вміст альбуміну в сироватці крові визначали за допомогою експрес-наборів («Sigma», США). Відсотковий вміст білкових фракцій у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за набором «Білкові фракції» (Філісіт-Діагностика, Україна). Вміст амінокислот у плазмі крові визначали методом рідинної хроматографії на автоматичному аналізаторі ААА-339 (Чехія). Вміст сечовини в сироватці крові визначали за реакцією діацетилмонооксимом, креатиніну – за кольоровою реакцією Яффе, сечової кислоти – за реакцією з фосфорновольфрамним реактивом спектрофотометричними методами за наборами реактивів Філісіт-Діагностика (Україна). Вміст церулоплазміну і гаптоглобіну в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом (Камышников В.С., 2003). Вміст тиреотроніну, трийодтироніну, тетрайодтироніну, кортизолу, кортикотроніну в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою діагностичних тест-систем «Тироид ИФА-ТТГ», «ТироидИФА-трийодтиронин», «ТироидИФА-тетрайодтиронин», «Стероид ИФА-кортизол-01» (Алкор Био, РФ), «DSL-10-5100 Active АСТН Elisa» (США) та імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus. Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за набором реактивів «Lachema» (Чехія). Концентрацію молочної кислоти в сироватці крові визначали за Баркером і Саммерсоном (Камышников В.С., 2003). Вміст піровиноградної кислоти в сироватці крові визначали ензимним методом (Камышников В.С., 2003). Концентрацію загальних ліпідів сироватки крові за

реакцією з сульфосфосованіліновим реактивом за набором реактивів фірми «Lachema» (Чехія). Дослідження *неестерифікованих жирних кислот* в сироватці крові проводили спектрофотометрично за набором реактивів «NEFA» (Randox, Велика Британія). *Холестерин* визначали ферментативним методом за набором виробництва Ольвекс (РФ). Стан ПОЛ оцінювали за сироватковим вмістом *дієнових кон'югатів* (Каухин А.Б., 1987) та *ТБК-активних продуктів* (Федорова Т.Н., 1983). Мембранну фракцію лейкоцитів одержували методом диференційного центрифугування, екстракцію ліпідів проводили сумішшю – гептан: діетиловий ефір: етилацетат (80:20:1,5) (Кейтс М., 1975). Для розділення індивідуальних фосfolіпідів на фракції використовували метод двохмірної мікротонкошарової хроматографії. Вміст загальних та індивідуальних фосfolіпідів оцінювали за кількістю неорганічного фосфору (Brockhuse R.M., 1974). Вміст біогенних елементів у крові визначали атомно-абсорбційним методом на спектрофотометрі «Сатурн - 3».

**Статистичну обробку отриманих результатів** проведено шляхом комп'ютерного аналізу із залученням програми «Statistica 6.0». Відповідність отриманих вибірок закону нормального розподілу перевірена згідно критеріїв Ліліфора або Шапіро-Вілка. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками - середнім значенням показника (M) та середньоквадратичною похибкою (m). Для опису тенденцій змін концентрацій показників розраховували відсоткові співвідношення. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Стюдента. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали  $p < 0,05$ . Проводили кореляційний аналіз з використанням коефіцієнту кореляції Спірмена (Кобзарь А. И., 2012). Прийняття значущості коефіцієнта кореляції Спірмена проходило при  $p < 0,05$  (Юнкеров В. И., 2002). Для оцінки ступеню взаємозв'язку показників застосовували кореляційну адаптометрію із визначенням кореляційного графа (G), який розраховували як суму відповідних модулів коефіцієнтів парної кореляції (Покидышева Л.И., 2004).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчення показників обміну білків у дітей, які страждають на АЗ, показало, що як у гострий період захворювання, так і у період клінічної ремісії, мають місце істотні зміни вмісту білкових фракцій, гострофазних білків, вільних амінокислот плазми крові та показників азотистого обміну.

З'ясовано, що вміст загального білка виявляє тенденцію ( $p=0,1$ ) до зростання у пацієнтів з АД та БА (рис. 1), що певною мірою може бути обумовлено збільшенням кількості  $\gamma$ -глобулінів та опосередковується регуляторним впливом гормонів, нервової та імунної систем.

Найбільший дисбаланс вмісту білкових фракцій мав місце у хворих на АД (рис. 2). Так, вміст альбумінів в гострий період виявляв тенденцію до зниження, тоді як в період ремісії суттєво зростав (в 1,46 разу) порівняно з гострим періодом) та в 1,18 разу перевищував такий у здорових дітей. Вміст  $\gamma$ -глобулінів у пацієнтів у гострому періоді хвороби в 1,37 разу перевищував такий у здорових дітей, при цьому рівні інших глобулінових фракцій виявляли лише тенденцію до зростання. В той же час, період клінічної ремісії АД характеризувався достовірним та суттєвим зростанням рівнів як  $\gamma$ -глобулінів (в 2,16 разу), так і  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  – глобулінів (в 1,79;



1,40 та 1,57 разу, відповідно) в сироватці крові у порівнянні з контролем. Подібні, але менш масштабні зміни білкового спектру крові виявлялись у дітей, які страждали на atopічну БА. Так у гострий період захворювання реєструвалось підвищення рівнів  $\gamma$ -глобулінів в 1,33 разу порівняно з контролем, та тенденція до зростання рівнів  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ -глобулінів.

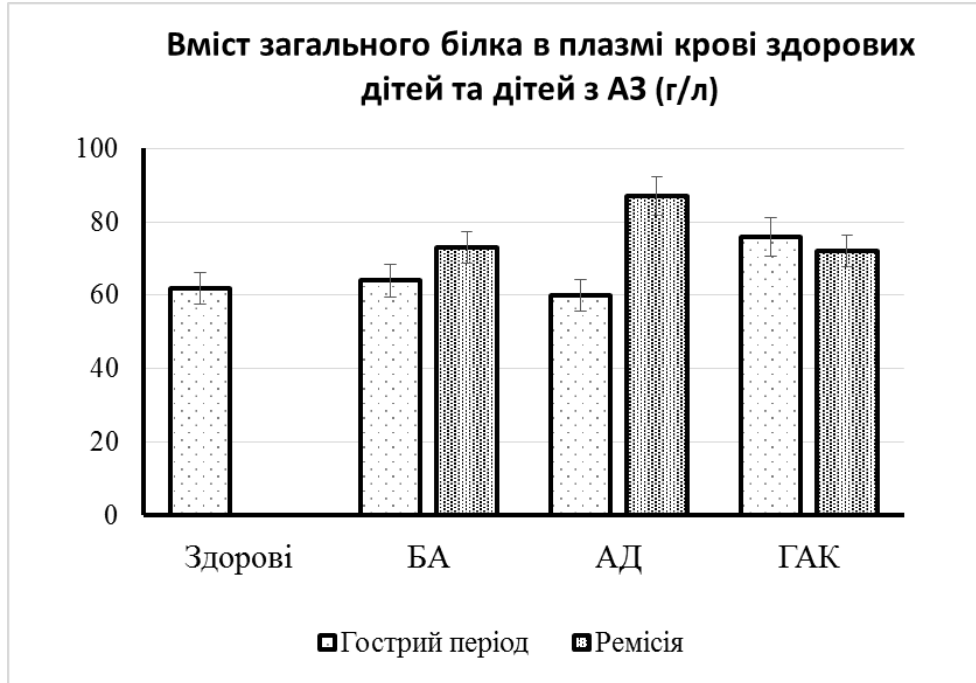


Рис.1. Вміст загального білка в плазмі крові здорових дітей та дітей з АЗ залежно від періоду захворювання ( $M \pm m$ ).

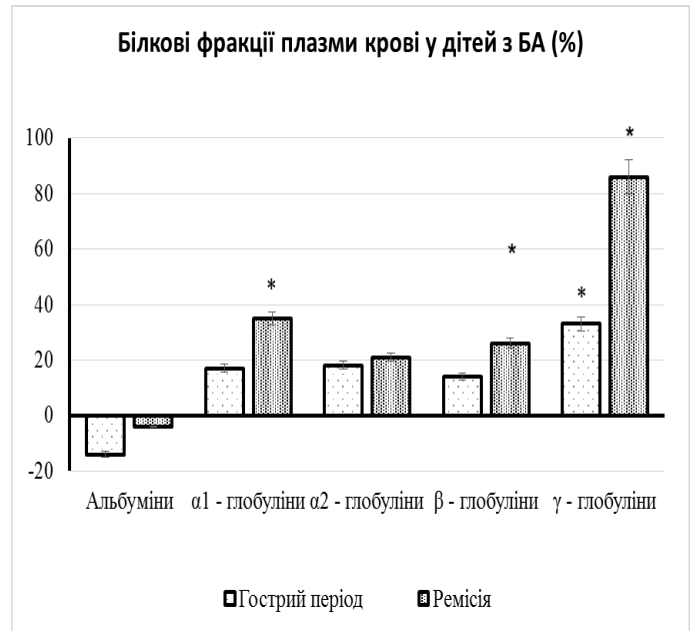
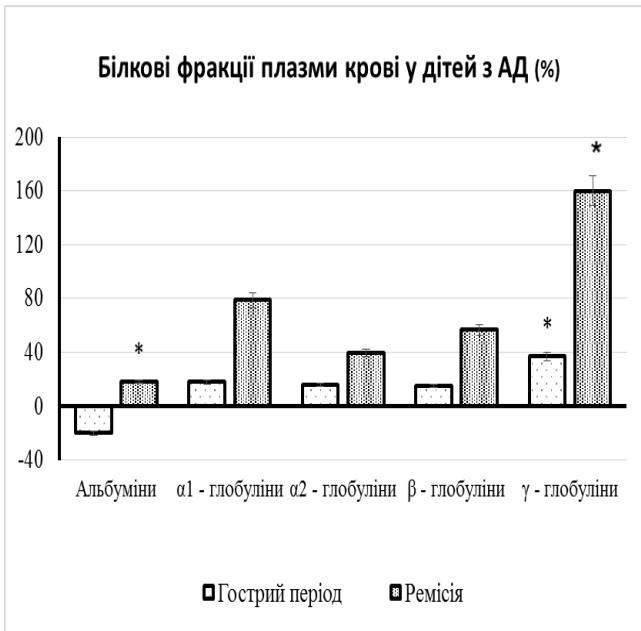


Рис. 2. Динаміка вмісту білкових фракції в плазмі крові дітей з АД та БА залежно від періоду захворювання ( $M \pm m$ ).

Примітки:

- показники здорових дітей прийнято за 100%;
- \* -  $p < 0,05$  відносно групи здорових дітей.

У період клінічної ремісії реєструвалось більш суттєве зростання рівня  $\gamma$ -глобулінів (в 1,86 разу,  $p < 0,05$ ), достовірне зростання рівнів  $\alpha_1$ - та  $\beta$ -глобулінів (в 1,35 та 1,26 разу, відповідно,  $p < 0,05$ ) та тенденція до зростання вмісту  $\alpha_2$ -глобулінів. Однією з причин диспротеїнемії та гіпер- $\gamma$ -глобулінемії у дітей з АЗ може бути накопичення в крові імуноглобулінів класу Е внаслідок стимуляції їхнього синтезу плазматичними клітинами. Подібні зміни протеїнограми виявлялись і у дітей з гострим алергозом, кропив'янкою, поєднаною з набряком Квінке, як у гострому періоді, так і у періоді ремісії.

Дослідження вмісту білків гострої фази, які залучені в патогенетичний каскад запальних реакцій, продемонструвало, що вивчені нами нозологічні форми АЗ характеризуються активацією синтезу церулоплазміну та гаптоглобіну, при цьому вказані зміни виявляються не лише у гострий період захворювання, але і у період клінічної ремісії (рис. 3). Так у дітей, які мали загострення atopічної БА, вміст церулоплазміну та гаптоглобіну перевищував такий у здорових дітей в 1,56 та 1,44 разу ( $p < 0,05$ ), відповідно. У дітей, які досягли клінічної ремісії БА, вміст вказаних гострофазних білків перевищував такий у дітей в групі контролю в 1,64 та 1,59 разу ( $p < 0,05$ ), відповідно. Найбільш суттєве збільшення вмісту церулоплазміну виявлялось у пацієнтів з АД. Вміст цього протеїну в гострому періоді захворювання та у періоді клінічної ремісії був в 1,68 та 1,96 разу ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж у практично здорових дітей. Рівень гаптоглобіну у дітей з АД та гострим алергозом в гострому періоді та періоді клінічної ремісії перевищував такий у здорових дітей в 1,27 – 1,69 разу ( $p < 0,05$ ). Отримані дані засвідчують, що стихання клінічної симптоматики у дітей з АЗ не супроводжується нормалізацією рівнів неспецифічних маркерів запалення – білків гострої фази.

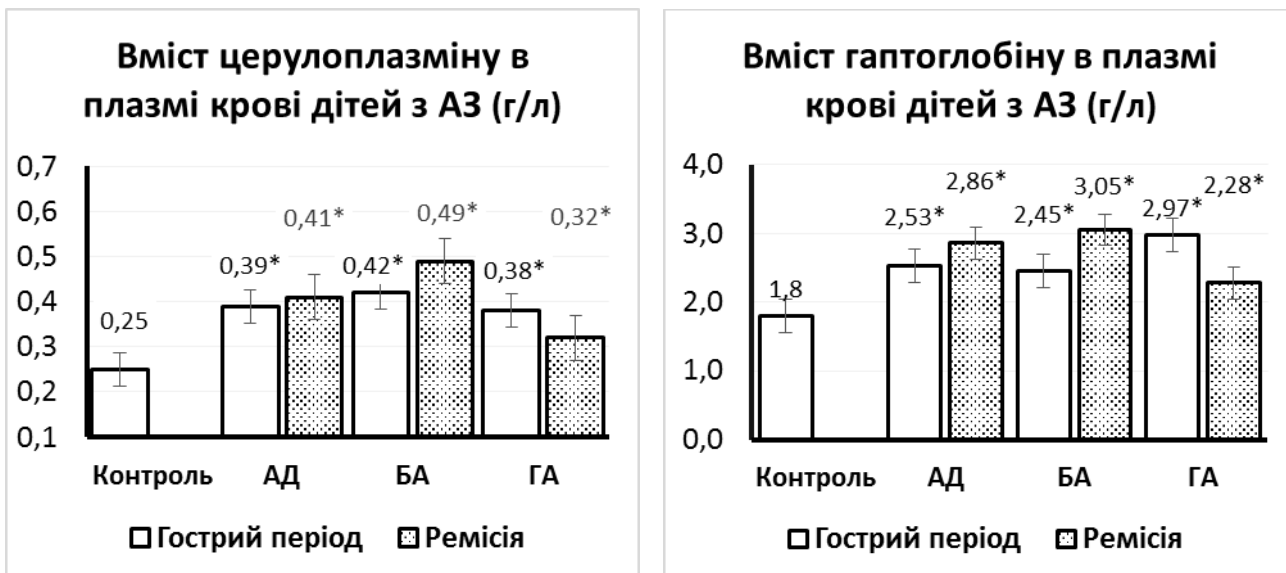


Рис. 3. Вміст білків гострої фази в плазмі крові дітей, хворих на АЗ залежно від періоду захворювання ( $M \pm m$ ).

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно групи контролю.

На наступному етапі був досліджений амінокислотний пул крові у дітей, які страждали на АЗ, та здорових дітей. Найбільш виразні зміни плазмових рівнів вільних амінокислот мали місце при АД (табл. 1). Так у пацієнтів з гострими проявами АД рівні гістидину, триптофану, тирозину, цистеїну та метіоніну були вірогідно нижчими (в 1,75; 1,37; 1,29; 1,38 та 1,34 разу, відповідно), а вміст проліну та глутамату вірогідно вищим (в 1,27 та 1,32 разу, відповідно), ніж у дітей в групі контролю. У період ремісії вміст тирозину, цистеїну та метіоніну залишався нижчим (в 1,22; 1,33 та 1,27%,  $p < 0,05$ ), тоді як вміст гістидину суттєво підвищувався (в 1,50 разу,  $p < 0,05$ ) порівняно з практично здоровими дітьми групи контролю.

Таблиця 1

Вміст вільних амінокислот в плазмі крові дітей, хворих на АД, залежно від періоду захворювання ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n=20)	Атопічний дерматит (n=36)	
		Гострий період	Період ремісії
Аланін <sup>a</sup>	0,45±0,05	0,49±0,05	0,52±0,06
Гліцин <sup>a</sup>	0,43±0,04	0,48±0,05	0,50±0,06
Гістидин <sup>a</sup>	0,14±0,02	0,08±0,003*	0,21±0,02*
Лейцин <sup>a</sup>	0,19±0,02	0,22±0,04	0,23±0,03
Ізолейцин <sup>a</sup>	0,15±0,02	0,13±0,02	0,18±0,02
Аргінін <sup>a</sup>	0,14±0,02	0,19±0,03	0,12±0,04
Пролін <sup>b</sup>	78,4±8,30	99,3±8,75*	64,3±7,45
Аспартат <sup>a</sup>	0,03±0,004	0,02±0,04	0,03±0,002
Аспарагін <sup>b</sup>	67,8±7,50	74,62±8,30	73,5±8,42
Глутамін <sup>a</sup>	0,54±0,06	0,57±0,06	0,60±0,07
Глутамат <sup>b</sup>	58,1±6,20	76,5±8,15*	63,4±7,10
Валін <sup>b</sup>	187±19,6	206±21,5	192±21,3
Триптофан <sup>b</sup>	59,3±6,20	43,2±5,14*	63,4±7,10
Серин <sup>a</sup>	0,135±0,02	0,142±0,02	0,129±0,03
Тирозин <sup>b</sup>	85,8±7,40	66,5±5,64*	70,2±5,85*
Цистеїн <sup>b</sup>	95,2±9,35	69,1±7,24*	71,5±8,30*
Лізин <sup>a</sup>	0,21±0,02	0,25±0,03	0,24±0,03
Метіонін <sup>b</sup>	31,3±2,40	23,4±2,30*	24,6±2,15*
Фенілаланін <sup>a</sup>	0,12±0,01	0,15±0,02	0,14±0,03
Треонін <sup>a</sup>	0,175±0,02	0,168±0,02	0,174±0,03

Примітки:

1. вміст амінокислот виражений у <sup>a</sup> - ммоль/л, <sup>b</sup> - мкмоль/л;
2. \* -  $p < 0,05$  відносно групи контролю.

Зміни амінокислотного пулу крові у дітей, які страждали на атопічну БА, були менш виразними. Так вміст триптофану та тирозину в гострий період захворювання вірогідно знижувались (в 1,48 та 1,24 разу) та виявляли тенденцію до нормалізації в період ремісії. Натомість вміст гістидину у дітей з маніфестними проявами астми був вірогідно нижчим в 1,56 разу, а в малосимптомний період захворювання,

навпаки вищим, в 1,36 разу, ніж у практично здорових дітей. У пацієнтів з проявами гострого алергозу – кропив'янки та набряком Квінке вміст гістидину, тирозину та триптофану був вірогідно меншим, ніж у осіб контрольної групи (в 1,75; 1,26 та 1,52 разу, відповідно), тоді як в період ремісії плазмові рівні усіх 20 амінокислот практично не відрізнялись від контролю. Виявлені зміни вмісту гістидину та триптофану можуть бути пов'язані з їх участю в утворенні таких біогенних амінів, як гістамін, серотонін, які беруть безпосередню участь у розвитку алергійних та запальних процесів. Тирозин, які відомо, залучений у синтез гормонів щитоподібної залози та мозкової речовини наднирників. Зафіксоване падіння рівнів цистеїну та метіоніну певною мірою може бути пов'язано з тим, що ці амінокислоти є донорами функціональних груп (CH<sub>3</sub>-, SH-) в біосинтетичних та захисних процесах при АЗ.

Ми також дослідили особливості азотистого обміну у дітей, хворих на АЗ (табл. 2). З'ясувалось, що загострення atopічного дерматиту, астми та гострого алергозу кропив'янки, поєднаної з набряком Квінке, не супроводжується істотними змінами рівня сечовини в сироватці крові. Вміст креатиніну у пацієнтів із загостренням БА вірогідно знижувався (в 1,31 разу), а в періоді ремісії вірогідно зростав (в 1,58 разу) порівняно із практично здоровими дітьми. Протилежна динаміка вмісту креатиніну мала місце при гострому алергозі. Так в період виразної клінічної симптоматики вміст цього метаболіту зростав в 1,87 разу, тоді як в безсимптомний період стрімко знижувався.

Таблиця 2

Вміст показників залишкового нітрогену в сироватці крові дітей з АЗ залежно від періоду захворювання (M±m)

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Сечова кислота, ммоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	5,36±0,60	37,9±4,23*	0,49±0,05*
	ремісія	4,95±0,54	78,6±8,31*	0,50±0,04*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	4,42±0,52	54,2±6,43	0,59±0,06*
	ремісія	3,96±0,47	48,4±5,37	0,57±0,54*
Гострий алергоз, n=25	загострення	5,13±0,50	93,1±8,35*	0,44±0,04*
	ремісія	5,03±0,58	38,4±4,80*	0,42±0,02*
Контрольна група, n=20		4,60±0,55	49,8±5,25	0,35±0,04

Примітка. \* - p<0,05 відносно контрольної групи.

Встановлено, що в усіх групах вивчених нами АЗ виявлялась легка або помірна гіперурикемія. Так, у дітей, хворих на АД, у гострий період вміст сечової кислоти перевищував такий показник у здорових в 1,70 разу, а у період ремісії – в 1,63 разу. У дітей, які страждали на atopічну БА, зростання вмісту цього метаболіту було менш виразним (в 1,40-1,44 разу) в гострий період та період ремісії, відповідно. Найменші зміни виявлялись у пацієнтів з кропив'янкою, поєднаною з ангіоневротичним набряком. Вміст сечової кислоти перевищував такий у здорових в 1,20 - 1,26 разу. Отримані дані дозволяють вважати, що патогенез АЗ супр'яжений з порушенням азотистого обміну.

В наступній частині дослідження ми оцінили особливості вуглеводного обміну у дітей з АЗ. У пацієнтів з АД, БА та гострим алергозом достовірних змін рівнів глікемії в період клінічної маніфестації та в безсимптомний період не спостерігали. Відсутність таких змін свідчить про те, що біохімічні механізми забезпечення рівня глюкози в крові не зазнають критичного зрушення (табл. 3). Однак, вміст метаболітів вуглеводного обміну пірувату і лактату виявляв певні зміни у пацієнтів із різними АЗ. Вміст пірувату в гострий період АД практично не змінювався, в той час як в період клінічної ремісії зменшувався в 1,18 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з таким у здорових осіб. Вміст лактату у хворих на АД в гострому періоді був в 1,2 разу вищим, ніж у дітей контрольної групи. Такий характер змін вказує на пригнічення аеробного окиснення глюкози. Ще одним доказом порушення енергетичного забезпечення при АД у дітей є зміни відношення лактат/піруват. У пацієнтів з АД цей показник був вищим в 1,22 разу ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей в групі контролю.

У дітей, хворих на БА, вміст пірувату й лактату у гострий період практично не відрізнявся від таких показників у здорових дітей. Період клінічної ремісії БА характеризувалися зниженням вмісту пірувату в 1,15 разу зростанням вмісту лактату в 1,22 разу, збільшенням співвідношення лактат/піруват в 1,38 разу порівняно з контролем. У пацієнтів в гострому періоді кропив'янки, поєднаної з ангіоневротичним набряком, вміст пірувату був в 1,34 разу меншим, вміст лактату в 1,16 разу вищим, а співвідношення лактат/піруват було вищим в 1,56 разу, ніж у здорових дітей.

Таблиця 3

Вміст показників обміну вуглеводів у сироватці крові дітей з АЗ залежно від періоду захворювання ( $M \pm m$ )

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Глюкоза, ммоль/л	Піруват, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	4,85±0,51	0,087±0,012	1,44±0,05
	ремісія	5,10±0,43	0,071±0,003*	1,80±0,08*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	5,42±0,51	0,079±0,006	1,76±0,10*
	ремісія	4,95±0,21	0,069±0,003*	1,50±0,07
Гострий алергоз, n=25	загострення	4,49±0,49	0,061±0,006*	1,71±0,23
	ремісія	4,64±0,36	0,071±0,004*	1,42±0,15
Контрольна група, n=20		4,83±0,40	0,082±0,005	1,47±0,12

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контрольної групи.

Отримані нами дані засвідчили, що у дітей з АЗ має місце ціла низка порушень обміну ліпідів (табл. 4). Вміст загальних ліпідів у пацієнтів з АД та БА як в гострому періоді, так і в періоді клінічної ремісії вірогідно знижувався (в 1,19 - 1,23 разу) порівняно з групою контролю, а вміст холестерину виявляв тенденцію до зростання. В той же час у хворих усіх нозологічних груп виявлено вірогідне підвищення рівнів неестерифікованих жирних кислот, що може свідчити про мобілізацію жиру з жирового депо. Так, вміст вільних жирних кислот зростав у пацієнтів в гострому періоді БА та АД зростав в 1,51 та 1,63 разу, а в періоді ремісії

– в 1,70 та 1,81 разу, відповідно. Подібні закономірності зростання вмісту вільних жирних кислот реєстрували і у хворих на гострий алергоз – кропив'янку, поєднану з ангіоневротичним набряком.

Таблиця 4

Вміст показників обміну ліпідів у сироватці крові дітей з АЗ залежно від періоду захворювання (M±m)

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Загальні ліпіди, г/л	Загальний холестерин, ммоль/л	Вільні жирні кислоти, ммоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	4,46±0,23*	5,01±0,26	0,65±0,03*
	ремісії	4,34±0,29*	5,09±0,31	0,73±0,02*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	4,49±0,27*	4,88±0,35	0,70±0,02*
	ремісії	4,36±0,23*	5,08±0,26	0,78±0,02*
Гострий алергоз, n=25	загострення	5,53±0,32	5,66±0,35*	0,69±0,04*
	ремісії	5,72±0,31	4,35±0,23	0,75±0,03*
Контрольна група, n=20		5,32±0,47	4,53±0,35	0,43±0,03

Примітка. \* - p<0,05 відносно контрольної групи.

Вагомим доказом активації процесів ліпопероксидації в патогенезі АЗ є зростання рівнів дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів в сироватці крові хворих дітей (рис. 4). Так вміст дієнових кон'югатів в сироватці крові дітей з АД, БА та гострим алергозом зростає в 1,27-1,50 разу, а вміст ТБК-активних продуктів – в 1,42-1,83 разу порівняно з таким у здорових осіб. При цьому достовірне зростання вмісту продуктів ПОЛ спостерігалось як у пацієнтів в періоді загострення, так і у пацієнтів в періоді клінічної ремісії.

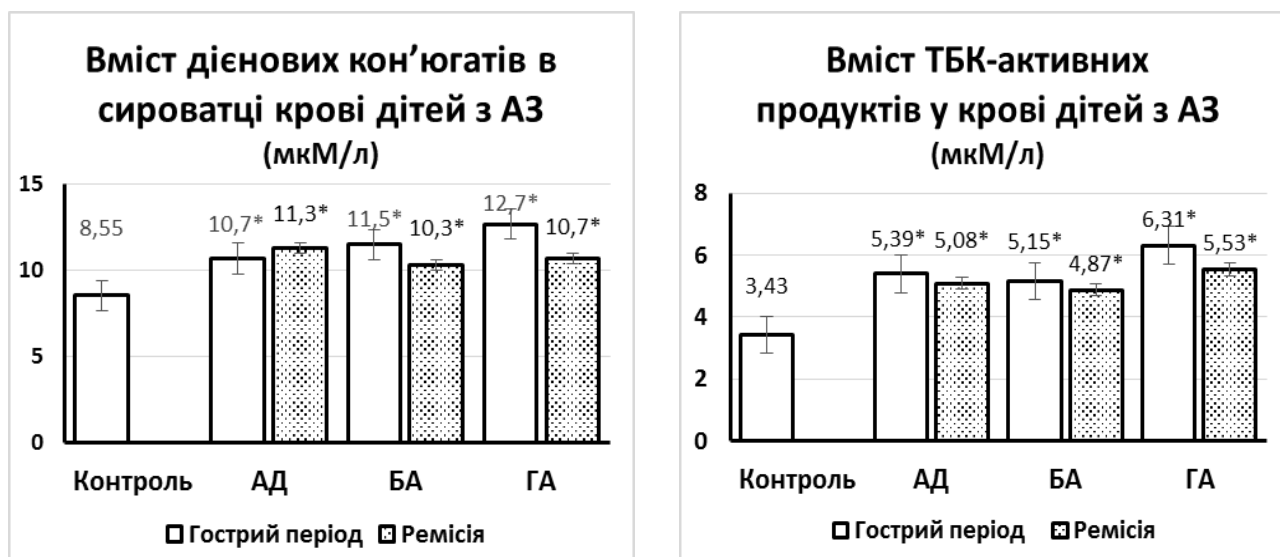


Рис. 4. Вміст дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів у сироватці крові здорових дітей та дітей, хворих на АЗ (M±m)

Примітка. \* - p<0,05 відносно групи здорових дітей.

Ще одним доказом активації процесів ліпопероксидації у дітей з АЗ є зміни фосфоліпідного складу мембран лейкоцитів (табл. 5).

Таблиця 5

Фосфоліпідний спектр мембран лейкоцитів у дітей з АЗ залежно від періоду захворювання (M±m)

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Фракції фосфоліпідів, %				
		ФЕА	ФХ	СМ	ФС	ЛФХ
Бронхіальна астма, n=122	загострення	19,2±1,5*	49,5±1,4	15,0±1,2	9,9±1,1	5,4±0,5*
	ремісія	18,5±1,2*	48,3±2,9	16,3±1,7	10,7±0,7	5,2±0,5*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	19,3±1,1*	48,6±3,6	15,4±1,4	11,0±1,2	4,7±0,3*
	ремісія	19,4±1,5*	47,5±1,3	16,1±1,7	10,8±0,8	5,2±0,6*
Гострий алергоз, n=25	загострення	20,3±1,8*	49,8±2,8	13,8±1,8	10,2±0,9	4,9±0,5*
	ремісія	19,7±1,7*	49,6±1,7	15,6±1,7	9,7±1,0	4,4±0,7*
Контроль, n=20		23,4±2,1	46,3±2,5	14,1±1,3	11,8±0,9	3,4±0,2

Примітки:

1. вміст індивідуальних фосфоліпідів виражений у % від кількості загальних фосфоліпідів (100%);
2. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю.

Вміст фосфатидилетаноламіну (ФЕА) в лейкоцитарних мембранах достовірно знижувався у пацієнтів із всіма нозологічними формами як в періоді загострення, так і в періоді ремісії (в 1,15-1,21 разу) порівняно із здоровими дітьми. В той же час, вміст окисленої форми фосфоліпідів – лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) у дітей з АЗ вірогідно зростав (в 1,29-1,59 разу) і ці зміни мали місце як в клінічно маніфестний, так і в безсимптомний період захворювання. Вміст фосфатидилхоліну (ФХ), сфінгомієліну (СМ), фосфатидилсерину (ФС) у мембранах лейкоцитів не зазнавав істотних змін. Зауважимо, що суттєвих змін вмісту загальних фосфоліпідів у лейкоцитарних мембранах не виявляли. Цей показник у здорових дітей становив  $0,77 \pm 0,06$  ммоль/г білка, а у дітей з АЗ (без суттєвих міжгрупових відмінностей) –  $0,76 \pm 0,07$  ммоль/г білка ( $p > 0,5$ ).

У наступній частині дослідження вивчено особливості гормонального статусу у дітей з АЗ. Як відомо, тиреоїдні гормони причетні до регуляції імунних та алергічних реакцій. Встановлено, що у дітей, які страждають на АД, атопічну БА та кропив'янку, поєднану з набряком Квінке реєструється підвищення рівня тиреотропного гормону (в 1,28 - 1,69 разу) порівняно із практично здоровими дітьми (табл. 6). Рівні гормонів щитоподібної залози тироксину та трийодтиронину вірогідно зростали в гострий період та період клінічної ремісії у пацієнтів з АД та БА (в 1,27 - 1,54 разу) порівняно з контролем. Таким чином, у дітей з АЗ підвищується активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, що може викликати інтенсифікацію метаболізму білків, ліпідів, вуглеводів, переважання катаболічних процесів над анаболічними, імунного дисбалансу.

Таблиця 6

Вміст тиреотропіну, трийодтироніну та тироксину в сироватці крові дітей з АЗ залежно від періоду захворювання (M±m)

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Тиреотропін, мОд/л	Тироксин, нмоль/л	Трийодтиронін, нмоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	4,89±0,53*	127±10,6*	2,53±0,37*
	ремісія	4,60±0,51*	123±13,3*	2,85±0,24*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	4,81±0,52*	126±11,8*	2,38±0,19*
	ремісія	4,05±0,45	130±10,8*	2,40±0,21*
Гострий алергоз, n=25	загострення	6,03±0,67*	128±10,4*	2,16±0,17
	ремісія	4,90±0,55*	118±9,48*	2,12±0,18
Контрольна група, n=20		3,56±0,38	95,8±7,25	1,85±0,24

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю.

У дітей з АЗ виявляли порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи, на що вказують зміни вмісту в сироватці крові кортикотропного гормону та кортизолу (табл. 7). При цьому вірогідні зміни рівнів вказаних гормонів реєструвались переважно в гострий період захворювання. Так, вміст кортикотропіну у дітей з БА та АД зростав в 1,26 та 1,31 разу, відповідно, порівняно із здоровими дітьми, а вміст кортизолу – в 1,40 та 1,58 разу, відповідно. В той же час, у період клінічної ремісії істотних змін рівня досліджуваних гормонів не спостерігали. Високий рівень кортикотропіну може свідчити про розвиток стресової патології, на що вказує також дискоординація вуглеводного, білкового та ліпідного обмінів.

Таблиця 7

Вміст кортикотропіну та кортизолу в сироватці крові дітей з АЗ залежно від періоду захворювання (M±m)

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Кортикотропін, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	6,94±0,30*	362±22,3*
	ремісія	6,07±0,46	297±30,2
Атопічний дерматит, n=36	загострення	7,24±0,58*	409±34,3*
	ремісія	6,15±0,46	326±27,3*
Гострий алергоз, n=25	загострення	7,31±0,55*	413±43,2*
	ремісія	6,70±0,68	290±24,8
Контрольна група, n=20		5,52±0,39	259±34,6

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю.

Як відомо, мікроелементи залучені у розвиток імунологічних та алергічних реакцій. Тому ми дослідили вміст основних біогенних елементів в сироватці крові дітей з АЗ (рис. 5). Встановлено, що у різні періоди захворювання не спостерігається істотних змін вмісту натрію та калію у сироватці крові, що свідчить про адекватну регуляцію їх гомеостазу при АЗ. В той же час вміст кальцію вірогідно зростав у



дітей з гострими проявами АД та кропив'янки, поєднаної з набряком Квінке (в 1,20 та 1,15 разу), відповідно.

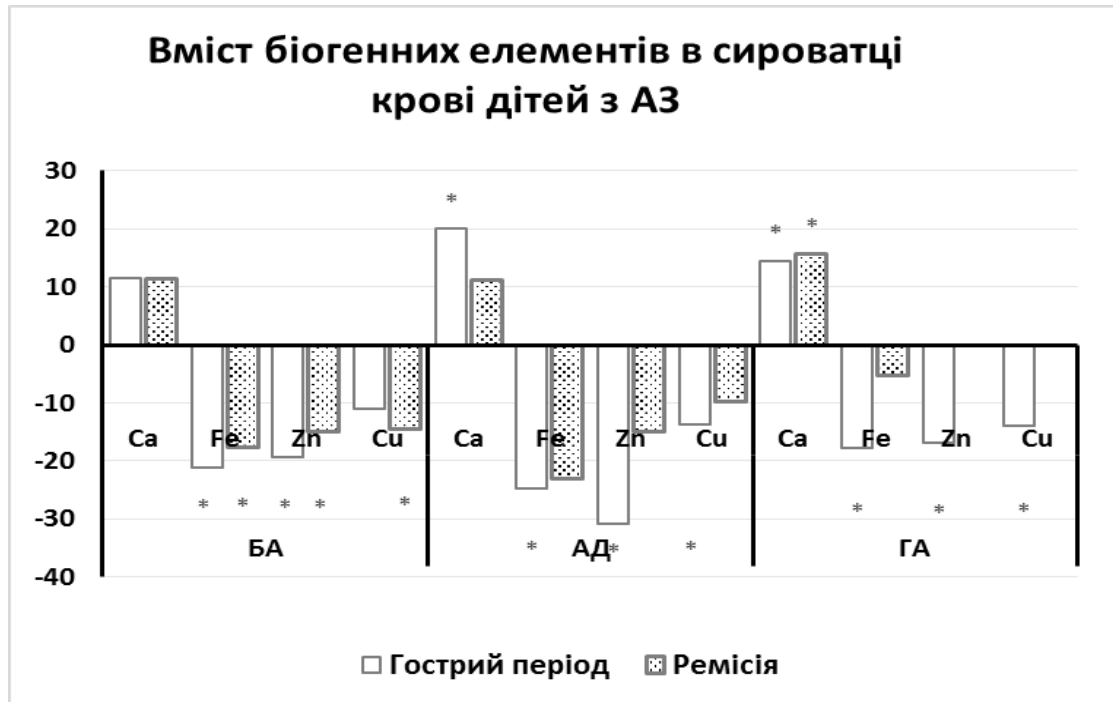


Рис. 5. Динаміка вмісту біогенних елементів (%) в сироватці крові дітей з АЗ залежно від періоду захворювання.

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно групи контролю (0%).

Вміст заліза в сироватці крові пацієнтів у гострому періоді БА, АД та гострого алергозу вірогідно знижувався (в 1,20 - 1,25 разу), відповідно, порівняно з таким у здорових дітей. Недостатній вміст заліза може сприяти зниженню активності цитохромоксидази, що може посилювати явища сенсibilізації організму та пошкодження клітинних мембран. Вміст цинку та міді в сироватці крові дітей з АЗ вірогідно знижувався в гострому періоді (в 1,15-1,20 разу), що також може бути причетним до порушення фізіологічних імунних реакцій.

Математичне моделювання шляхом кореляційної адаптометрії дозволило оцінити вагомість зв'язків між показниками метаболізму білків, вуглеводів, ліпідів у дітей з АЗ. Показано, що у гострий період atopічної БА найбільше значення має вага показників вуглеводного та білкового обмінів ( $G=1,87$ ;  $G=1,27$ ,  $p < 0,05$ ). Така ж тенденція спостерігалась і у період клінічної ремісії БА, при чому вага вуглеводного та білкового патернів навіть підвищувалась ( $G=2,29$ ;  $G=1,65$ ,  $p < 0,05$ ). Подібні закономірності виявлені і у дітей з АД. Так, у гострий період АД підтверджений внесок порушень білкового та, меншою мірою, вуглеводного обміну в зміни метаболічного профілю ( $G=1,93$ ;  $G=1,34$ ,  $p < 0,05$ ). У період клінічної ремісії АД зростала вага порушень обміну вуглеводів і зменшувалась вага порушень обміну білків ( $G=2,04$ ;  $G=1,43$ ,  $p < 0,05$ ). У дітей з гострими алергозами в змінах метаболічного патерну домінували порушення обміну вуглеводів та ліпідів ( $G=2,45$ ;  $G=1,63$ ,  $p < 0,05$ ). Таким чином, у дітей з АЗ реєструються суттєві зміни метаболічного профілю як у періоди загострення, так і у періоди ремісії, а показники

обміну білків та вуглеводів мають суттєве критеріальне значення із певними особливостями щодо основних нозологічних форм.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та досягнуто вирішення наукової задачі - на основі комплексної оцінки показників обміну білків, вуглеводів, ліпідів, біогенних елементів, стану ендокринної системи у дітей з atopічними захворюваннями (atopічним дерматитом, atopічною бронхіальною астмою, гострим алергозом) встановлені особливості метаболічного патерну та обґрунтована його критеріальна значущість у різні періоди захворювання.

1. У дітей з atopічними захворюваннями (АЗ) формується несприятливий патерн порушення обміну білків, який характеризується диспротеїнемією, активацією синтезу білків гострої фази, гіперурикемією та змінами амінокислотного пулу крові. Вказані метаболічні порушення реєструються не лише в гострому періоді захворювання, але і в періоді клінічної ремісії, і навіть поглиблюються в останньому. Найбільш вагомі зміни показників білкового обміну мали місце у пацієнтів з atopічним дерматитом: вміст  $\gamma$ -глобулінів, церулоплазміну, гаптоглобіну, сечової кислоти, глутамату та проліну в гострий період захворювання зростав (в 1,37; 1,68; 1,27; 1,63; 1,27 та 1,32 разу,  $p < 0,05$ ), а вміст гістидину, триптофану, тирозину, цистеїну та метіоніну знижувався (в 1,75; 1,37; 1,29; 1,38 та 1,34 разу) порівняно з таким у практично здорових дітей. Зміни білкового обміну у дітей з atopічною бронхіальною астмою та кропив'янкою, поєднаною з набряком Квінке, були менш виразними. Вміст  $\gamma$ -глобулінів, церулоплазміну, сечової кислоти у пацієнтів із загостренням астми зростав (в 1,33; 1,56; 1,4 разу,  $p < 0,05$ ), а вміст триптофану та тирозину знижувався (в 1,48 та 1,24 разу,  $p < 0,05$ ), порівняно з таким у здорових осіб.

2. У дітей з АЗ в гострому періоді та періоді клінічної ремісії має місце порушення обміну вуглеводів, яке характеризується зростанням відношення лактат/піруват при наявності еуглікемії і свідчить про інтенсифікацію анаеробного окиснення глюкози. При цьому найбільш значуще зростання відношення лактат/піруват виявлялось у дітей з гострим алергозом та atopічною астмою (в 1,56 та 1,38 разу,  $p < 0,05$ ).

3. Розвиток АЗ у дітей асоціюється з низкою несприятливих змін ліпідного обміну: зниженням вмісту загальних ліпідів сироватки крові, зростанням вмісту неестерифікованих жирних кислот, активацією процесів ліпопероксидації, які реєструються не лише в гострому періоді захворювань, але і у періоді клінічної ремісії. Найбільш виразні порушення обміну ліпідів виявлялись у дітей з atopічним дерматитом: в гострому періоді захворювання вміст загальних ліпідів знижувався (в 1,20 разу), а вміст неестерифікованих жирних кислот, дієнових конюгатів, ТБК-активних продуктів в сироватці крові та лізофосфатидилхоліну в лейкоцитарних мембранах зростав (в 1,63; 1,32; 1,57 та 1,38 разу,  $p < 0,05$ ) порівняно із здоровими дітьми.

4. У дітей із АЗ (atopічною астмою та atopічним дерматитом) у період загострення реєструються порушення гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної та гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної регуляції обміну речовин, про що

свідчить зростання рівнів тиреотропіну (в 1,28 - 1,69 разу), тироксину та трийодтиронину (в 1,27 - 1,54 разу), кортикотропіну (в 1,26 - 1,31 разу), кортизолу (в 1,40 - 1,58 разу) порівняно із здоровими дітьми. Зміни рівнів вказаних гормонів в періоді клінічної ремісії АЗ є менш виразними.

5. Клінічна маніфестація atopічної астми, atopічного дерматиту та кропив'янки, поєднаної з ангіоневротичним набряком, асоціюється з порушенням обміну мікроелементів, що проявляється зростанням рівнів кальцію (в 1,15 - 1,20 разу) та зменшенням рівнів заліза, цинку та міді в сироватці крові (в 1,20 - 1,25 разу) порівняно із здоровими дітьми.

6. За результатами кореляційної адаптометрії встановлена вагомість змін метаболічного профілю у дітей з АЗ як у періоди загострення, так і у періоди ремісії. Найбільшу критеріальну значущість виявляють зміни вуглеводного ( $G = 1,87 - 2,45$ ,  $p < 0,05$ ) та білкового патернів ( $G = 1,27 - 1,65$ ,  $p < 0,05$ ) із певними особливостями щодо основних нозологічних форм АЗ, а зміни ліпідного патерну мають значущість лише при гострих алергозах ( $G = 1,63$ ,  $p < 0,05$ ).

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. М'ясоєдов В. В. Використання номографічного методу в етіологічній розшифровці алергійних захворювань у дітей / М'ясоєдов В. В., Адарюкова Л.М., Шмуліч О. В. // Здоров'я ребенка. – 2011. – №1. – С. 94-97. *(Особисто провела збір та аналіз літератури, брала участь в лабораторних дослідженнях, узагальненні матеріалу, написанні статті).*

2. Шмуліч В. К. Специфічна діагностика atopічного дерматиту у дітей методом скарифікації / Шмуліч В. К., Самсоненко В. І., Шмуліч О. В., Старусева В. В. // Annals of Mechnicov institute. – 2012. – №4. – С. 165-169. *(Особисто провела збір та аналіз літератури, брала участь в лабораторних дослідженнях, узагальненні матеріалу та написанні статті).*

3. Шмуліч О. В. Особенности гормонального фона при остром аллергозе, крапивнице у детей / Шмуліч О. В., Мясоєдов В. В. // Annals of Mechnicov institute. – 2013. – №1. – С. 54-56. *(Особисто виконала біохімічні дослідження вмісту гормонів, статистичний аналіз, узагальнення матеріалу та написання статті).*

4. Шмуліч О. В. Оцінка показників білкового обміну у дітей, хворих на бронхіальну астму за допомогою кореляційної адаптометрії / О. В. Шмуліч // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2, №4. – С. 193-196. *(Особисто провела біохімічні дослідження показників білкового обміну, статистичний аналіз, узагальнення матеріалу та написання статті).*

5. Шмуліч О. В. Амінокислотний пул крові дітей, хворих на алергійні захворювання / О. В. Шмуліч // Анналі Мечніковського інституту. – 2014. – №1. – С. 57-60. *(Особисто провела біохімічні дослідження амінокислотного пулу, статистичний аналіз, узагальнення матеріалу та написання статті).*

6. Особенности клинико-лабораторной диагностики atopического дерматита у детей раннего возраста / Шмуліч В. К., Урываева М. К., Самсоненко В. И., Дзикевиц Л. А., Дудулад Н. М., Страусева В. В., Шмуліч О.В., Прокопенко К.А., Старусева В. В. // Медицина сьогодні та завтра. – 2015. – №1. – С. 63-65. *(Особисто провела лабораторні дослідження вмісту імуноглобулінів в крові, статистичний аналіз, узагальнення матеріалу та написання статті).*

аналіз, брала участь в аналізі літератури, узагальненні матеріалу та написанні статті).

7. **Шмуліч О. В.** Біохімічні показники обміну ліпідів у дітей, хворих на основні нозологічні форми atopічної патології / **О. В. Шмуліч** // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – №2-3 (71 - 72). – С. 44 – 48. *(Особисто провела біохімічні дослідження показників ліпідного обміну, статистичний аналіз, узагальнення матеріалу та написання статті).*

8. **Shmulich O. V.** Comparative assessment of the significance of domestic aeroallergens in the etiology of acute allergosis, urticaria in children/ **O. V. Shmulich** // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – №1 (70). – С. 36-41. *(Особисто провела збір та аналіз літератури, лабораторні дослідження, узагальнення матеріалу та написання статті).*

9. **Шмулич О. В.** Метаболический профиль детей с аллергическими заболеваниями / **Шмулич О. В.**, Мясоедов В. В. // Респираторные заболевания и аллергия – от ребенка к взрослому : мат. III-й Республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием посвященной 75-летию Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, 11-12 мая 2006 г. - Евпатория, 2006. – С.7-8. *(Особисто провела лабораторну оцінку метаболічного профілю, узагальнення матеріалу та написання тез).*

10. **Шмуліч О. В.** Стан окислювально-відновних процесів у дітей, хворих на алергози / **О. В. Шмуліч** // Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду, 24-27 жовтня 2006 р. - Укр.біохім. журнал. – 2006. - Т.2. - С.134. *(Особисто виконала біохімічні дослідження, узагальнення матеріалу та написання тез).*

11. Клинико-иммунологические аспекты atopического дерматита у детей раннего возраста / Шмулич В. К., **Шмулич О. В.**, Гайдамака Л. Н., Улько Н. В., Рожко П. А., Ащеулов А. М. // Матеріали ІV Міжнародного конгресу «Спадкові метаболічні захворювання», 29 листопада – 1 грудня 2010 р. – Харків. – 2010. – С. 162. *(Особисто провела лабораторні дослідження імунологічного статусу, брала участь в узагальненні матеріалу та написанні тез).*

12. К вопросу патогенеза ацетонемического синдрома у детей / Шмулич В. К., **Шмулич О. В.**, Гайдамака Л. Н., Улько Н. В., Рожко П. А., Ащеулов А. М. // Матеріали ІV Міжнародного конгресу «Спадкові метаболічні захворювання», 29 листопада – 1 грудня 2010 р., Харків. Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2010. – С.175-177. *(Особисто провела біохімічні дослідження, брала участь в узагальненні матеріалу та написанні тез).*

13. **Шмулич О. В.** Состояние анаэробного гликолиза в приступном и постприступном периоде бронхиальной астмы у детей / **Шмулич О. В.**, Самсоненко В. И., Урываева М. К., Старусева В. В., Шмулич В. К. // Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями : мат. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 17-18 жовтня 2012 р. – Харків, 2012. – С. 63. *(Особисто провела біохімічні дослідження, брала участь в аналізі літератури, узагальненні матеріалу та написанні тез).*

14. **Шмуліч О. В.** Стан деяких метаболітів гліколізу при алергічних захворюваннях у дітей / **Шмуліч О. В.**, М'ясоєдов В. В. // Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями : мат. наук.-практ. конф. за участю

міжнародних спеціалістів, 17-18 жовтня 2012 р. – Харків, 2012. – С. 62-63. *(Особисто провела біохімічні дослідження метаболітів гліколізу, узагальнення матеріалу та написання тез).*

15. **Шмуліч О. В.** Основні показники залишкового нітрогену крові дітей з atopічною патологією / **О. В. Шмуліч** // Найновите научні постиження – 2014 : мат. X Міжнародна научна практична конф., 15-25 март, 2014 г. – Софія, 2014. - С. 41-45. *(Особисто виконала біохімічні дослідження залишкового нітрогену, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).*

16. Старусева В. В. Особенности донозологической диагностики аллергических заболеваний у детей / Старусева В. В., Шмулич В. К., **Шмулич О. В.** // Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями : мат. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 14-15 травня 2015 р. – Харків, 2015. – С. 105. *(Особисто проводила збір та аналіз літератури, брала участь в лабораторній діагностиці, узагальненні матеріалу та написанні тез).*

## АНОТАЦІЯ

**Шмуліч О. В. Особливості метаболічного профілю та гормональної регуляції у дітей з atopічними захворюваннями. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.32 - медична біохімія. - Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2017.

Дисертаційна робота присвячена встановленню особливостей метаболічного профілю та гормональної регуляції у дітей з atopічними захворюваннями шляхом комплексної оцінки показників білкового, вуглеводного, ліпідного, мікроелементного обмінів, рівнів стероїдних, тиреоїдних гормонів та обґрунтуванню їх критеріальної значущості у різні періоди захворювання.

Встановлено, що у дітей з atopічними захворюваннями (atopічним дерматитом, atopічною бронхіальною астмою, гострим алергозом) виникають зміни у білковому обміні, а саме гіпер- $\gamma$ -глобулінемія, зростання рівнів гострофазних білків, гіперурикемія та зміни амінокислотного спектру плазми крові. Порушення обміну вуглеводів проявлялось зростанням відношення лактат/піруват при наявності еуглікемії. Розвиток atopічної патології у дітей асоціюється також з низкою несприятливих змін обміну ліпідів: зниженням вмісту загальних ліпідів сироватки крові, зростанням вмісту вільних жирних кислот та активацією процесів ліпопероксидації.

Гострий період перебігу atopічних захворювань асоціюється з порушення ендокринної регуляції обміну речовин, що проявляється зростанням рівнів тиреотропіну, тироксину, трийодтиронину, кортикотропіну та кортизолу, а також з порушенням обміну мікроелементів, що проявляється зростанням рівнів кальцію та зменшенням рівнів заліза, цинку та міді в сироватці крові, порівняно із здоровими дітьми. У дітей з atopічними захворюваннями зміни метаболічного профілю (особливо порушення вуглеводного та білкового патернів) виявляють критеріальну значущість у різні періоди захворювання.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, atopічний дерматит, гострий алергоз, обмін речовин.

## АННОТАЦИЯ

**Шмулич О. В. Особенности метаболического профиля и гормональной регуляции у детей с атопическими заболеваниями. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.32 - медицинская биохимия. - Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2017.

Диссертация посвящена установлению особенностей метаболического профиля и гормональной регуляции у детей с атопическими заболеваниями путем комплексной оценки показателей белкового, углеводного, липидного, микроэлементного обменов, уровней стероидных, тиреоидных гормонов, и обоснованию их критериальной значимости в разные периоды заболевания.

Установлено, что у детей с атопическими заболеваниями (атопическим дерматитом, атопической бронхиальной астмой, острыми аллергиями) возникают значительные изменения в белковом обмене, которые характеризуются диспротеинемией, активацией синтеза белков острой фазы, гиперурикемией и изменениями аминокислотного пула крови. Указанные метаболические нарушения регистрируются не только в остром периоде заболевания, но и в периоде клинической ремиссии, а также усугубляются в последнем. Наиболее существенные изменения белкового обмена регистрировались у пациентов с атопическим дерматитом: уровни  $\gamma$ -глобулинов, церулоплазмина, гаптоглобина, мочевой кислоты, глутамата и пролина в острый период заболевания возросли (в 1,27 - 1,68 раза,  $p < 0,05$ ), а уровни гистидина, триптофана, тирозина, цистеина и метионина снижались (в 1,75; 1,37; 1,29; 1,38 и 1,34 раза) по сравнению с показателями у практически здоровых детей. Изменения белкового обмена у детей с атопической бронхиальной астмой и крапивницей, ассоциированной с отеком Квинке, были менее значительными. Уровень  $\gamma$ -глобулинов, церулоплазмина, мочевой кислоты у пациентов с обострением астмы был выше (в 1,33; 1,56; 1,4 раза), а содержание триптофана и тирозина – ниже (в 1,48 и 1,24 раза) по сравнению с таковым у здоровых лиц.

Нарушения обмена углеводов проявлялись повышением соотношения лактат / пируват при наличии эугликемии. Развитие атопической патологии у детей ассоциируется также с рядом неблагоприятных изменений в обмене липидов: снижением содержания общих липидов сыворотки крови, повышением содержания свободных жирных кислот и активацией процессов липопероксидации.

Острый период атопических заболеваний ассоциируется с нарушением эндокринной регуляции обмена веществ, что проявляется повышением уровней тиреотропина, тироксина, трийодтиронина, кортикотропина и кортизола, а также нарушением обмена микроэлементов, что проявляется ростом уровней кальция и уменьшением уровней железа, цинка и меди в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми. У детей с атопическими заболеваниями изменения метаболического профиля (особенно нарушения углеводного и белкового паттернов) имеют достоверную критериальную значимость в разные периоды заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, атопический дерматит, острый аллергоз, обмен веществ.

## ANNOTATION

### **Shmulich O. V. Features of metabolic profile and hormonal regulation in children with atopic diseases. – The manuscript.**

The dissertation for obtaining of scientific degree of the candidate of medical sciences, speciality 14.01.32 – medical biochemistry. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2017.

The thesis is devoted to establishing the characteristics of metabolic profile and hormonal regulation in children with atopic diseases through comprehensive evaluation of indices of protein, carbohydrate, lipid, microelement exchanges, levels of steroid, thyroid hormones and justification of their criterion significance in various periods of the disease.

It is established that in children with atopic diseases (atopic dermatitis, atopic asthma, acute allergosis) there are changes in protein metabolism, namely, hyper- $\gamma$ -globulinemia, acute phase proteins levels rising, hyperuricemia and changes in amino acid spectrum of blood plasma. Disorders of carbohydrate metabolism are manifested by increase in the ratio lactate / pyruvate in the presence of euglycemia. The development of atopic disease in children is also associated with several unfavorable changes in lipid metabolism: decrease in the content of total lipids in blood serum, increased content of free fatty acids and activation of lipid peroxidation processes.

The acute phase of the course of atopic diseases is associated with the violation of endocrine regulation of metabolism, which is manifested in increasing levels of thyrotropin, thyroxine, triiodthyronine, corticotropin and cortisol, as well as with impaired metabolism of trace elements, which is manifested in increasing levels of calcium and reduced levels of iron, zinc and copper in serum compared with healthy children. In children with atopic diseases the changes of metabolic profile (especially violations of carbohydrate and protein patterns) show possible criteria importance in different periods of the disease.

**Keywords:** asthma, atopic dermatitis, acute allergosis, metabolism.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЗ	- атопічні захворювання
АД	- атопічний дерматит
БА	- бронхіальна астма
ВДНЗ	- вищий державний навчальний заклад
КЗОЗ	- комунальний заклад охорони здоров'я
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
ТБК	- тіобарбітурова кислота









---

Підписано до друку 26.05.2017 р. Замовл. № 089.  
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.  
Наклад 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

