

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ ДИСИНДРОМОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Хасанова В. В.¹, Попова А. С.¹, Крупицкая Л. И.¹, Шевлюкова Т. П.², Цейликман В. Э.¹, Цейликман О. Б.³

¹ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России, (Челябинск, 454092, ул. Воровского 64) e-mail: Malofeeva-VV@yandex.ru

²ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России

³ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный университет, кафедра адаптивной физической культуры и медико-биологической подготовки, г. Челябинск

Проблеме раннего неонатального периода в последние годы уделяется мало внимания, и многие клинико-лабораторные показатели стали неэффективными для ранней диагностики переходных состояний, которые впоследствии развиваются в синдромы новорожденных. Бесспорным является лабораторный феномен, что у всех новорожденных – транзиторная активация ПОЛ. Вследствие того, что не изучены особенности оксидативного стресса при дисиндромах у новорожденных, возникают трудности в прогнозировании их развития. Знание предикторных факторов позволит предвидеть развитие экстремальных состояний у новорожденных. Путем определения молекулярных продуктов ПОЛ в пуповинной крови 285 новорожденных в гептановую и изопропанольную фазы, изучали возможность использования их как прогностических в развитии дисиндромов. Установлено, что наложение на синдром асфиксии других моносиндромов приводит к усилению липопероксидации за счет повышения содержания гептан-растворимых диеновых конъюгатов и изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов. Исходя из полученных результатов, можно судить о целесообразности использования показателей липопероксидации в качестве прогностических.

Ключевые слова: дисиндром, ПОЛ, новорожденные, молекулярные продукты ПОЛ, прогностический показатель.

THE ROLE OF THE OXIDATIVE STRESS IN THE PROGNOSIS OF THE NEWBORN BISYNDROMES

Khasanova V. V.¹, Popova A. S.¹, Krupitskaja L. I.¹, Shevlyukova T. P.², Tseilikman V. E.¹, Tseilikman O. B.³

¹GBOU VPO Chelyabinsk State Medical Academy, Russia, (Chelyabinsk, 454092, Vorovskogo St. 64), e-mail: Malofeeva-VV@yandex.ru

²GBOU VPO Tyumen State Medical Academy, Tyumen

³GBOU VPO South Ural State University, Chelyabinsk

Summary: in recent years it isn't paid enough attention to the problem of the early neonatal period, and many clinical and laboratory indicators aren't efficient for the early diagnosis of the transient conditions which then transform in newborn syndromes. There is no doubt that all the newborns have a transitive activation of the lipid peroxidation. Due to the fact that not all the features of the newborn bisyndromes oxidative stress are studied, there are some difficulties in their prognosis. By knowing the predictors of the extreme conditions we may foresee its development in newborns. Defining the lipid peroxidation molecular products in an umbilical blood of 285 newborns in the heptane and isopropanol phases, we evaluated its prognostic features. It is established that a combination of birth asphyxia and other monosyndromes leads to lipid peroxidation aggravation by increasing the content of heptan soluble diene conjugates with isopropanol soluble ketodienes and conjoint trienes. Based on the received results, we may consider the lipid peroxidation indicators as the bisyndromes predictors.

Keywords: bisyndrome, lipid peroxidation, newborn, lipid peroxidation molecular products, predictor.

Введение. Самый высокий риск для жизни, здоровья и развития человека сопряжен с ранними этапами онтогенеза – пренатальным и ранним неонатальным, когда вмешательство множества повреждающих агентов может повлиять на жизнеспособность и пожизненное здоровье человека. Поэтому высока частота приобретения пограничными состояниями,

которые отражают процесс адаптации к новым условиям среды, патологических черт. Переходу данных состояний в патологию нередко способствуют самые разные причины: осложненное течение беременности и родов, стрессовые условия в момент рождения и после рождения плода [1].

Существуют единичные работы, в которых пытаются дать объяснение появления тех или иных синдромов у новорожденных. Однако многие клинико-лабораторные показатели становятся неэффективными для ранней диагностики переходных состояний, которые впоследствии развиваются в синдромы новорожденных [6]. Особенно проблематично прогнозировать развитие дисиндромов, когда у новорожденного к одному из характерных синдромов присоединяются дополнительные синдромы. Возникающие при этом сложности во многом связаны, с отсутствием надёжных критериев предикторного характера. Для их поиска следует принять во внимание присутствие гипоксических расстройств как типового патологического процесса в патохимии любого синдрома новорожденных. На клеточном уровне гипоксия провоцирует изменения редокс-потенциала клетки с последующим развитием оксидативного стресса, который приводит к повреждению наиболее важных полимеров – нуклеиновых кислот, белков и липидов с образованием радикалов соответствующих биомолекул. Образование перекисей липидов быстро и резко меняет их свойства. Повреждение мембраносвязанных ферментов, ингибирование их активности, изменение свойств мембранных белков-переносчиков являются дополнительным механизмом патологического эффекта перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8,9].

На сегодняшний день бесспорным является лабораторный феномен, что у всех новорожденных – транзиторная активация ПОЛ. Это адаптивная реакция в условиях резкой перестройки кислородного режима организма. Определение первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ при разной патологии у новорожденных используется довольно широко [6,10]. К сожалению, до сих пор возникают трудности в прогнозировании развития сочетаний синдромов (дисиндромов) у новорожденных, вследствие того, что не изучены особенности оксидативного стресса при данных состояниях.

Цель исследования: определить уровень содержания молекулярных продуктов ПОЛ при моно- и дисиндромах в гептановую и изопропанольную фазы и изучить возможность использования полученных показателей липопероксидации в качестве прогностических в развитии дисиндромов на фоне синдрома асфиксии у новорожденных.

Материалы и методы исследования. Обследовано 285 новорожденных, родившихся от здоровых матерей доношенными через естественные родовые пути. Среди обследованных 48 новорожденных выписаны с диагнозом «здоров», которые составили контрольную группу. Остальные новорожденные распределены по группам: синдром срыгивания – 56,

синдром гипервозбудимости – 38, болевой синдром – 58, синдром асфиксии – 50. Сочетание двух синдромов (дисиндромы): асфиксия+болевой – 9, асфиксия+гипервозбудимость – 15, срыгивание+ асфиксия – 11.

Для исследования использовали пуповинную кровь, забор которой выполняли сразу после рождения, со стабилизатором – 1,5 % раствор ЭДТА в физ. растворе из расчета 0,1 мл стабилизатора на 2 мл крови.

Содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ оценивали спектрофотометрически в липидном экстракте исследуемых тканей по методике Волчегорского И. А. и др. (1989) [4]. Результаты выражали в единицах индекса окисления (едИО). Конечные продукты ПОЛ (Шиффовы основания) определяли спектрофотометрическим методом по Львовской Е. И. с соавт. (1991) и выражали в единицах оптической плотности (едОП) [7].

Обработку полученных результатов исследования проводили общепринятым методом вариационной статистики. Вычисляли среднюю арифметическую величину (M), ошибку среднего (m). Различия между сравниваемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$. Достоверность различий между средними величинами параметров определяли с помощью критерия значимости (t) Стьюдента. Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в двух сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического критерия U-критерия Манна – Уитни. Статистическая обработка материала проведена с использованием лицензированных программ «Statistica 6.0» и Excel [2].

Результаты исследования и их обсуждение. Данные, полученные в ходе нашего исследования, представлены в таблице 1 и 2. Как показывают таблицы, в некоторых случаях увеличение содержания одних молекулярных продуктов ПОЛ сочеталось со снижением других. В наибольшей степени это проявлялось при асфиксии, где на фоне повышенного содержания гептан-растворимых и изо-пропанол растворимых Шиффовых оснований, гептан-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов и изо-пропанол растворимых диеновых конъюгатов, наблюдалось снижение содержания гептан-растворимых диеновых конъюгатов, а также изо-пропанол растворимых кетодиенов и сопряжённых триенов. Так, при болевом синдроме повышение содержания всех категорий гептан-растворимых продуктов ПОЛ и изо-пропанол растворимых диеновых конъюгатов и Шиффовых оснований сочеталось со снижением содержания изо-пропанол растворимых кетодиенов и сопряжённых триенов. При синдроме «гипервозбудимость» отмечено увеличение всех категорий молекулярных продуктов ПОЛ, кроме изо-пропанол растворимых кетодиенов и сопряжённых триенов, содержание которых не претерпело статистически значимых изменений по сравнению с контролем. Для синдрома «срыгивание» повышение содержания

всех категорий гептан-растворимых продуктов ПОЛ и изо-пропанол растворимых диеновых конъюгатов, а также Шиффовых оснований сочеталось со снижением содержания изо-пропанол растворимых кетодиенов и сопряжённых триенов.

Таблица 1

Содержание гептан-растворимых молекулярных продуктов ПОЛ плазмы при синдромах асфиксии, болевом, гипервозбудимости и срыгивания, а также при дисиндромах, развившихся на фоне асфиксии у новорожденных

Показатель	Диеновые конъюгаты (Ед.ИО)	Кетодиены и сопряжённые триены (Ед.ИО)	Шиффовы основания (Ед.ОП)
Контроль	2,25±0,025 n=40	0,134±0,08 n=40	0,075±0,005 n=40
Асфиксия	1,755±0,14 n=50 P1,2=0,0017U	0,162±0,015 n=50	0,209±0,028 n=50 P1,2=0,0024U
Болевой синдром	3,11±0,15 n=49 P1,3=0,0011U	0,205±0,018 n=49 P1,3=0,0018U	0,19±0,017 n=49 P1,3=0,0018U
Гипервозбудимость	3,45±0,25 n=38 P1,3=0,0013U	0,169±0,009 n=38 P1,3=0,0018U	0,180±0,016 n=38 P1,3=0,0018U
Срыгивание	2,95±0,124 n=50 P1,3=0,0017U	0,31±0,015 n=50 P1,3=0,0024U	0,156±0,01 n=50 P1,3=0,0024U
Асфиксия+болевой синдром	3,13±0,255 n=9	0,403±0,02 n=9	0,137±0,03 n=9
Асфиксия+ гипервозбудимость	3,13±0,54 n=8	0,583±0,01 n=8 P3,4 < 0,05 t	0,10±0,02 n=8 p3,4=0,015U
Асфиксия+ срыгивание	2,87±0,22 n=11	0,196±0,01 n=11	0,173±0,02 n=11

Примечание: n – количество новорожденных; U – критерий Манна – Уитни; t – критерий Стьюдента; p – статистически значимые различия по сравнению с группой «Контроль».

Таблица 2

Содержание изопропанол-растворимых молекулярных продуктов ПОЛ плазмы при синдромах асфиксии, болевом, гипервозбудимости и срыгивания, а также при дисиндромах, развившихся на фоне асфиксии у новорожденных

Показатель	Диеновые конъюгаты (Ед.ИО)	Кетодиены и сопряжённые триены (Ед.ИО)	Шиффовы основания (Ед.ОП)
Контроль	0,557±0,008 n=48	0,252±0,06 n=48	0,142±0,005 n=48
Асфиксия	0,699±0,036 n=20 P=0,008U	0,2±0,007 n=20 P=0,0024U	0,412±0,043 n=20 P=0,0024U
Болевой синдром	0,764±0,038 n=58 P=0,0013U	0,148±0,08 n=58 P=0,0018U	0,166±0,03 n=58
Гипервозбудимость	0,787±0,042 n=38 P=0,0013U	0,267±0,011 n=38 P=0,0018U	0,166±0,016 n=38
Срыгивание	0,91±0,045 n=56 P=0,008U	0,051±0,004 n=56 P=0,0024U	0,631±0,01 n=56 P=0,0024U
Асфиксия+ срыгивание	0,568±0,014 n=11 p3,4=0,015U	0,252±0,008 n=11 p3,4=0,015U	0,198±0,077 n=11 p2,4=0,017U p3,4=0,015U

Асфиксия+болевого синдром	0,793±0,038 n=9	0,311±0,066 n=9 P3,4=0,004U	0,203±0,028 n=9
Асфиксия+гипервозбудимость	0,799±0,058 n=15	0,312±0,066 n=15	0,172±0,028 n=15 p2,4=0,017U p3,4=0,015U

Примечание: n – количество новорожденных; U – критерий Манна – Уитни; t – критерий Стьюдента; p – статистически значимые различия по сравнению с группой «Контроль».

Таким образом, среди рассмотренных моносиндромов ни в одном случае не наблюдалось увеличения содержания изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряжённых триенов. Однако эта категория продуктов ПОЛ была повышена по сравнению с контролем у новорожденных при сочетании синдрома асфиксии с болевым синдромом на 23 %. Между тем оба этих синдрома, взятые по отдельности, характеризуются сниженным уровнем именно этой категории молекулярных продуктов ПОЛ. Кроме того, при данном дисиндроме по сравнению с контролем остаются повышенными и все остальные категории продуктов ПОЛ как в гептановую фазу, так и в изопропанольную. Увеличение содержания изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряжённых триенов наблюдалось и при дисиндроме «асфиксия+гипервозбудимость» в сравнении с контролем на 23 %. В то же время данная категория продуктов ПОЛ при моносиндроме «гипервозбудимость» статистически не изменена. Содержание остальных молекулярных продуктов ПОЛ как в гептановую, так и в изопропанольную фазы при дисиндроме «асфиксия+гипервозбудимость» увеличено. В случае дисиндрома «срыгивание+асфиксия» в сравнении с контрольной группой наблюдалось увеличение содержания всех исследованных молекулярных продуктов ПОЛ, за исключением изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов, их содержание не отличалось статистически значимо от контрольных значений.

При сравнении дисиндрома «срыгивание+асфиксия» и синдрома «срыгивание» наблюдается снижение содержания гептан-растворимых и изопропанол-растворимых диеновых коъюгатов, гептан-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов и изопропанол-растворимых Шиффовых оснований при одновременном увеличении содержания гептан-растворимых Шиффовых оснований. Такое статистически значимое снижение компенсируется пятикратным увеличением содержания кетодиенов и сопряженных триенов. Иная ситуация отмечена при сравнении групп «срыгивание+асфиксия» и «асфиксия». Наблюдается статистически значимое увеличение

содержания гептан-растворимых диеновых конъюгатов, гептан-растворимых и изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов, при одновременном снижении содержания изопропанол-растворимых диеновых конъюгатов и гептан-растворимых и изопропанол-растворимых Шиффовых оснований.

Выводы

1. При изученных моносиндромах и дисиндромах, развившихся на фоне синдрома асфиксии у новорожденных, установлено увеличение содержания всех молекулярных продуктов ПОЛ в гептановую фазу, за исключением синдрома асфиксии. При данном моносиндроме отмечено снижение гептан-растворимых диеновых конъюгатов, при одновременном увеличении содержания гептан-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов и Шиффовых оснований. Таким образом, наслаение на синдром асфиксии других моносиндромов приводит к усилению липопероксидации за счет повышения содержания гептан-растворимых диеновых конъюгатов. Что дает право считать данный показатель прогностическим в развитии рассматриваемых дисиндромов.
2. При моносиндромах и дисиндромах, возникших на базе синдрома асфиксии у новорожденных, отмечено увеличение конечных молекулярных продуктов ПОЛ в изопропанольную фазу. Кроме того, выявлено увеличение содержания и изо-пропанол-растворимых диеновых конъюгатов, за исключением дисиндрома «асфиксия+срыгивание», здесь их уровень статистически не изменен. Среди рассмотренных моносиндромов ни в одном случае не наблюдалось увеличения содержания изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов. Тогда как в случае сочетания синдрома асфиксии с синдромом гипервозбудимости и болевым синдромом установлено увеличение липопероксидации за счет повышения уровня последних. Таким образом, по уровню содержания изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов можно прогнозировать развитие данных дисиндромов.

В целом, исходя из наших данных, можно судить о целесообразности использования показателей липопероксидации в качестве прогностических в развитии дисиндромов, возникших на фоне синдрома асфиксии.

Список литературы

1. Барашнев Ю. А. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю. А. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 39-42.

2. Боровиков В. STATISTICA: искусство данных на компьютере для профессионалов / В. Боровиков. – Санкт-Петербург: Питер, 2001. – 656 с.
3. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. // Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000.
4. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г., Лифшиц Р. И. // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127–131.
5. Галактионова Л. П., Молчанов А. В., Ельчанинова С. А., Варшавский Б. Я. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин., лабор. диагностика. – 1998. – №6. – С. 10-14.
6. Дещекина М. Ф., Демин В. Ф., Колтунов М. В., Ключников С. О. // Вопросы адаптации новорожденных и грудных детей. – М., 1985. – С. 148-156.
7. Львовская Е. И., Волчегорский И. А., Шемяков С. Е., Лифшиц Р. И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов ПОЛ // Вопросы мед. химии. – 1991. – №4. – С. 92-93.
8. Разин А. С., Козлова Р. И., Филонов В. К. Фосфолипиды при неспецифических заболеваниях легких // Сов. медицина. – 1986. – № 7. – С. 93-95.
9. Gitto, E. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin / E. Gitto, S. Pellegrino, P. Gitto et al. // J. Pineal. Res. – 2009. – Vol. 46(2). – P. 128-139.
10. Tsukahara, H. Oxidative stress in neonates: evaluation using specific biomarkers / H. Tsukahara, M.Z. Jiang, N. Ohta et al. // Report. Department of Pediatrics, Fukui Medical University. – Japan, Fukui. – 2006. – P. 910-1193.

Поддержано грантом РФФИ № 11-04-01378-а и ГК № 2012055-Г316.

Рецензенты:

Шаповалов П. Я., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гигиены с основами экологии, ГБОУ ВПО Тюменская государственная академия Минздравсоцразвития России, г. Тюмень.

Соловьев В. Г., доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва.