

АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА

Вишнякова Ж.С.¹, Латынова И.В.¹, Федорова М.Г.¹, Аверкин Н.С.¹

¹*Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза, e-mail: zhanna_2000@mail.ru*

Исследованы компоненты антиоксидантной защиты и определено количество продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови детей в неонатальном периоде с хронической внутриутробной гипоксией плода и в сыворотке крови детей, рожденных женщинами с физиологически протекавшими беременностью и родами. Выявлено повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов и снижение активности каталазы и церулоплазмينا в сыворотке крови новорожденных детей при хронической внутриутробной гипоксии плода по сравнению с детьми, рожденными от женщин с физиологическим течением беременности и родов. Представлена схема участия ангиотензинпревращающего фермента в регуляции кровотока при хронической внутриутробной гипоксии плода. Высказывается предположение, что продукты перекисного окисления липидов влияют на состояние мембраны, что и приводит к увеличению активности ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензинпревращающий фермент участвует в регуляции кровообращения и в патогенезе нарушений кровотока. Увеличение активности ангиотензинпревращающего фермента способствует снижению пониженного кровотока в условиях дефицита кислорода. Возможно, полученные результаты могут быть использованы для коррекции сниженного кровотока у новорожденных детей с диагнозом «хроническая внутриутробная гипоксия плода», который оказывает негативное влияние на дальнейшее развитие ребенка.

Ключевые слова: продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантная система, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), хроническая внутриутробная гипоксия плода, сыворотка крови.

THE ANTIOXIDANT SYSTEM ACTIVITY AND INDICATORS OF LIPID PEROXIDATION IN THE BLOOD SERUM OF NEWBORNS WITH CHRONIC INTRAUTERINE FETAL HYPOXIA

Vishnyakova Zh.S.¹, Latynova I.V.¹, Fyodorova M.G.¹, Averkin N.S.¹

¹*Penza State University Medical Institute, Penza, e-mail: zhanna_2000@mail.ru*

The article deals with the problem of antioxidant system and lipid peroxidation in the blood serum of newborns diagnosed with chronic intrauterine fetal hypoxia and the blood serum of children born to women with physiological pregnancy and childbirth. The increase the amount of lipid peroxidation products and decrease activity catalase and ceruloplasmin in the serum of newborn infants with chronic intrauterine hypoxia compared with the blood serum of children born to women with physiological pregnancy and childbirth was found. A scheme for the participation of angiotensin-converting enzyme in the regulation of blood flow in chronic fetal hypoxia is presente. It is suggested that the lipid peroxidation products affect the activity of angiotensin-converting enzyme. Angiotensin-converting enzyme involves in the regulation and pathogenesis of circulatory disorders. The increase in enzyme activity helps to reduce low blood flow in conditions of oxygen deficiency. The obtained results can be used for the correction of reduced blood flow in newborns diagnosed with chronic intrauterine hypoxia of the fetus, which has a negative impact on the further development of the child.

Keywords: lipid peroxidation products, antioxidant system, angiotensin-converting enzyme, chronic intrauterine fetal hypoxia, blood serum.

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – это одна из наиболее распространенных патологий, с которой в последнее время сталкиваются акушеры-гинекологи [1; 2]. ФПН приводит к развитию внутриутробной гипоксии и, как следствие, к задержке роста и развития плода, к травмам в ходе родовой деятельности.

Фетоплацентарная недостаточность является причиной повышения смертности в перинатальном периоде. 20% случаев смертности в перинатальном периоде обусловлены патологией плаценты. ФПН приводит к увеличению количества случаев соматической и инфекционной патологии в неонатальном периоде, вызывает нарушения в физическом и умственном развитии ребенка.

Патогенез ФПН достаточно сложный и мало изученный процесс. Факторами, влияющими на развитие этой патологии, являются нарушения строения, расположения и прикрепления плаценты. Часто встречающимися клиническими признаками ФПН являются внутриутробная гипоксия плода (ВГП) и гипотрофия плода. ВГП отрицательно влияет на течение неонатального периода и на развитие ребенка. Гипоксия является причиной снижения адаптации организма, задержки роста и развития, нарушения в функционировании центральной нервной системы [1-3].

Известно, что среди различных биохимических процессов, которые активируются при любой патологии, в том числе и при фетоплацентарной недостаточности, важное место занимают процессы свободнорадикального окисления. Действию свободных радикалов, в первую очередь, подвергаются кратные связи в молекулах липидов биологических мембран. Наряду с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) имеет место истощение приспособительных механизмов, что сопровождается уменьшением активности антиоксидантной системы [4; 5]. Вероятно, продукты ПОЛ оказывают влияние на структуру мембраны и состояние мембраносвязанных белков.

Известно, что ангиотензинпревращающий фермент представлен и в растворимой форме, и связан с мембраной [6; 7]. Возможно, продукты ПОЛ могут оказывать влияние на активность данного фермента в сыворотке крови новорожденных.

Поэтому представляет интерес изучение влияния продуктов ПОЛ и компонентов антиоксидантной защиты на активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови новорожденных детей с диагнозом хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП).

Материал и методы исследования

Содержание гидроперекисей липидов, активность каталазы и церулоплазмينا, активность АПФ определяли в сыворотке крови детей в неонатальном периоде.

Было исследовано 70 образцов биологического материала. Кровь забирали из вены пуповины у новорожденных детей. Сыворотку крови отделяли методом центрифугирования при скорости 4000 оборотов в минуту. Исследуемые образцы были разделены на контрольную и опытную группы. Контрольную группу составили образцы сыворотки крови,

полученные от детей, рожденных женщинами с физиологическим течением беременности и родов (n=32), опытную группу – образцы сыворотки крови детей с диагнозом ХВГП (n=38).

Активность АПФ определяли по образованию гли-арг из кбз-гли-гли-арг при рН 7,6. В качестве ингибитора использовали каптоприл. Количество гли-арг определяли с помощью нингидринового метода. Расчет активности АПФ проводили по разности оптической плотности между образцами, содержащими и не содержащими ингибитор. Активность фермента выражали в нмоль гли-арг, который образовался за 1 мин инкубации в пересчете на 1 мг белка. Количество белка определяли методом Лоури.

Содержание гидроперекисей определения после осаждения белков раствором ТХУ. Измерение оптической плотности проводили в течение 10 минут после развития малиновой окраски при $\lambda=480$ нм.

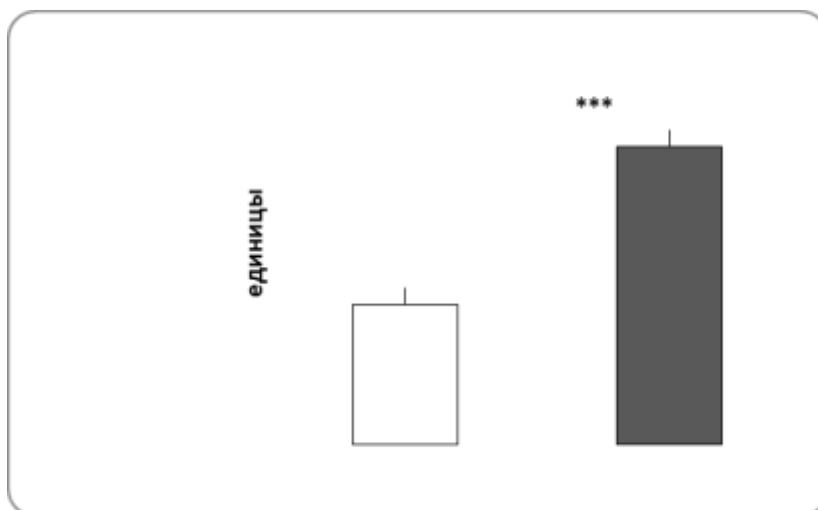
Активность каталазы определяли титриметрическим методом с использованием раствора KMnO_4 .

Активность церулоплазмينا определяли с помощью модифицированного метода Ревина. Для инактивации активности церулоплазмينا использовали раствор NaF . Пробы колориметрировали на КФК-2 при длине волны 530 нм. Активность церулоплазмينا рассчитывали путем умножения величины оптической плотности на коэффициент 875.

Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для выявления корреляционных взаимосвязей использовали программу «Статистика» (версия 6.0).

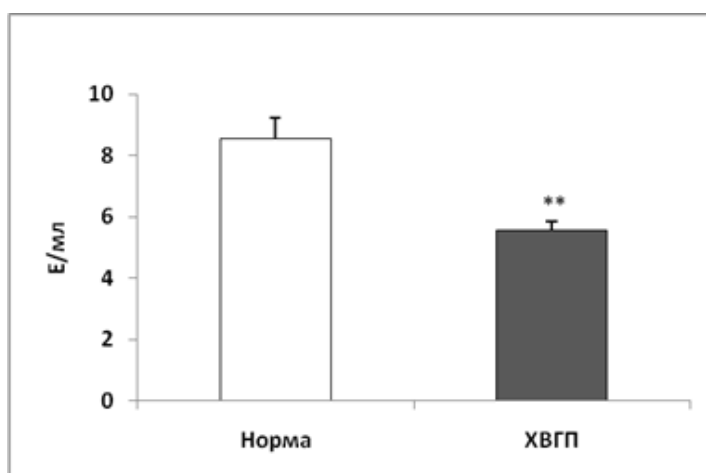
Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальные данные показали, что количество гидроперекисей липидов у новорожденных детей с ХВГП достоверно выше, чем у здоровых детей. При сравнении экспериментальных данных опытной группы с контрольной можно отметить, что количество гидроперекисей липидов в экспериментальной группе в 2,14 раза выше по сравнению с контролем (рис. 1).



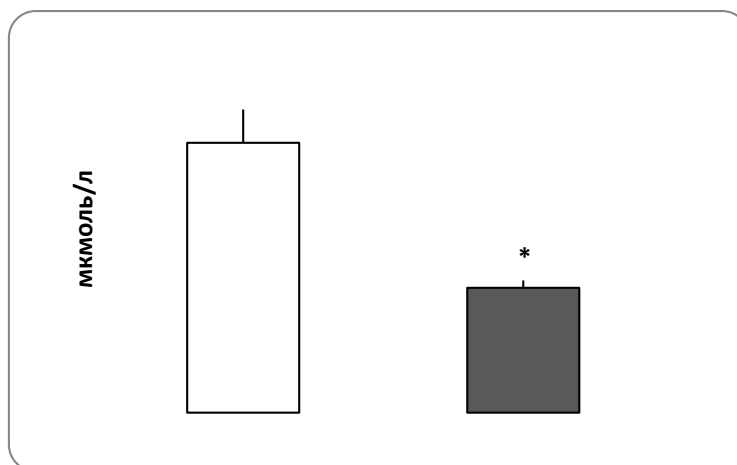
*Рис. 1. Влияние ХВГП на количество гидроперекисей липидов в сыворотке крови
(единицы; *** - $p < 0,001$ относительно контроля)*

По результатам исследования в сыворотке крови детей с диагнозом хроническая внутриутробная гипоксия плода активность каталазы была снижена в 1,54 по сравнению с сывороткой крови в норме (рис. 2).



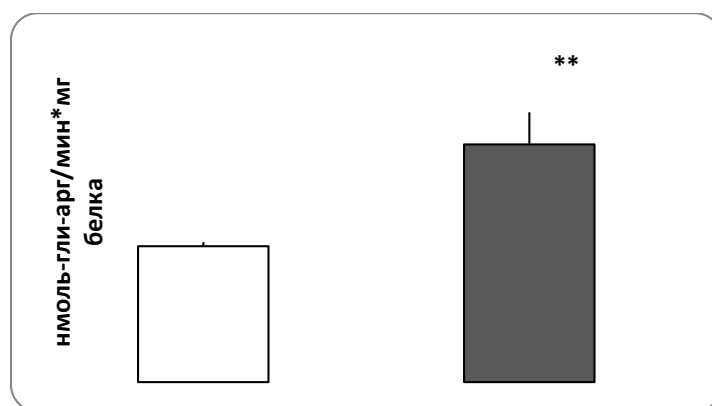
*Рис. 2. Влияние ХВГП на активность каталазы в сыворотке крови
(Е/мл; ** - $p < 0,01$ относительно контроля)*

Согласно полученным данным при ХВГП было выявлено достоверное снижение активности церулоплазмينا в 1,92 раза по сравнению с нормой (рис. 3).



*Рис. 3. Влияние ХВГП на активность церулоплазмينا в сыворотке крови
(мкмоль/л; * - $p < 0,05$ относительно контроля)*

Результаты исследования показали повышение активности АПФ при ХВГП в 2,4 раза по отношению к норме (рис. 4).



*Рис. 4. Влияние ХВГП на активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови (нмоль продукта, образовавшегося за 1 мин инкубации на 1 мг белка; ** - $p < 0,01$ относительно контроля)*

Хроническая гипоксия у плода развивается при дефиците кислорода в течение продолжительного периода времени и связана в основном с нарушенным кровоснабжением. Причиной гипоксии может также быть и анемия беременных.

В регуляции гемодинамики важная роль принадлежит таким вазоактивным пептидам, как ангиотензин II и брадикинин. Количество этих пептидов определяется активностью ферментов пептид-гидролаз. Так, АПФ катализирует реакцию синтеза ангиотензина II и реакцию распада брадикинина. Таким образом, от активности этого фермента и зависит скорость кровотока. Согласно данным, полученным в ходе исследования, было отмечено, что активность АПФ в сыворотке крови детей экспериментальной группы превышала активность изучаемого фермента у практически здоровых детей в 2,4 раза. Кислородная недостаточность плода приводит к усилению сосудистого тонуса, нарушению гемодинамики и, как следствие, к повышению активности ренин-ангиотениновой системы (РАС). Повышенная секреция ренина инициирует образование ангиотензина I. Повышение количества ангиотензина I приводит к усилению активности АПФ и, как следствие, к увеличению содержания ангиотензина II. Ангиотензин II способствует спазму сосудов и тем самым усиливает патологический процесс. Таким образом, АПФ, вероятно, участвует в патогенезе ХВГП.

Любые нарушения в функционировании органов и систем сопровождаются активацией свободнорадикальных процессов, угнетением антиоксидантной системы и, как следствие, накоплением продуктов свободнорадикального окисления липидов [4-6].

В сыворотке крови новорожденных детей опытной группы было отмечено достоверное увеличение уровня гидроперекисей липидов в 2,14 раза. Продукты ПОЛ приводят к дезорганизации структурно-функциональных взаимодействий компонентов

клеточных мембран. АПФ может находиться в клетке в растворимой и в мембраносвязанной формах, являясь интегральным белком. Возможно, изменения в строении плазмолеммы приводят к повышению активности фермента.

Согласно экспериментальным данным при изучаемой патологии у новорожденных детей в сыворотке крови обнаружено снижение активности компонентов антиоксидантной системы - каталазы и церулоплазмينا - по отношению к норме в 1,54 и 1,92 раза соответственно.

Между пониженным количеством церулоплазмينا и высоким содержанием гидроперекисей липидов выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь ($KK = -0,79^*$). Возможно, это свидетельствует о том, что при патологическом течении беременности имеет место угнетение активности компонентов, участвующих в нейтрализации свободных радикалов, и накопление продуктов перекисного окисления липидов.

Снижение активности антиоксидантной системы оказывает влияние на активность АПФ, так как показана отрицательная корреляционная взаимосвязь ($KK = -0,62^{**}$) между АПФ и активностью каталазы.

Учитывая полученные в ходе исследования экспериментальные данные и литературные сведения, можно рассмотреть следующий механизм регуляции кровотока при ХВГП с участием ангиотензинпревращающего фермента (рис. 5).

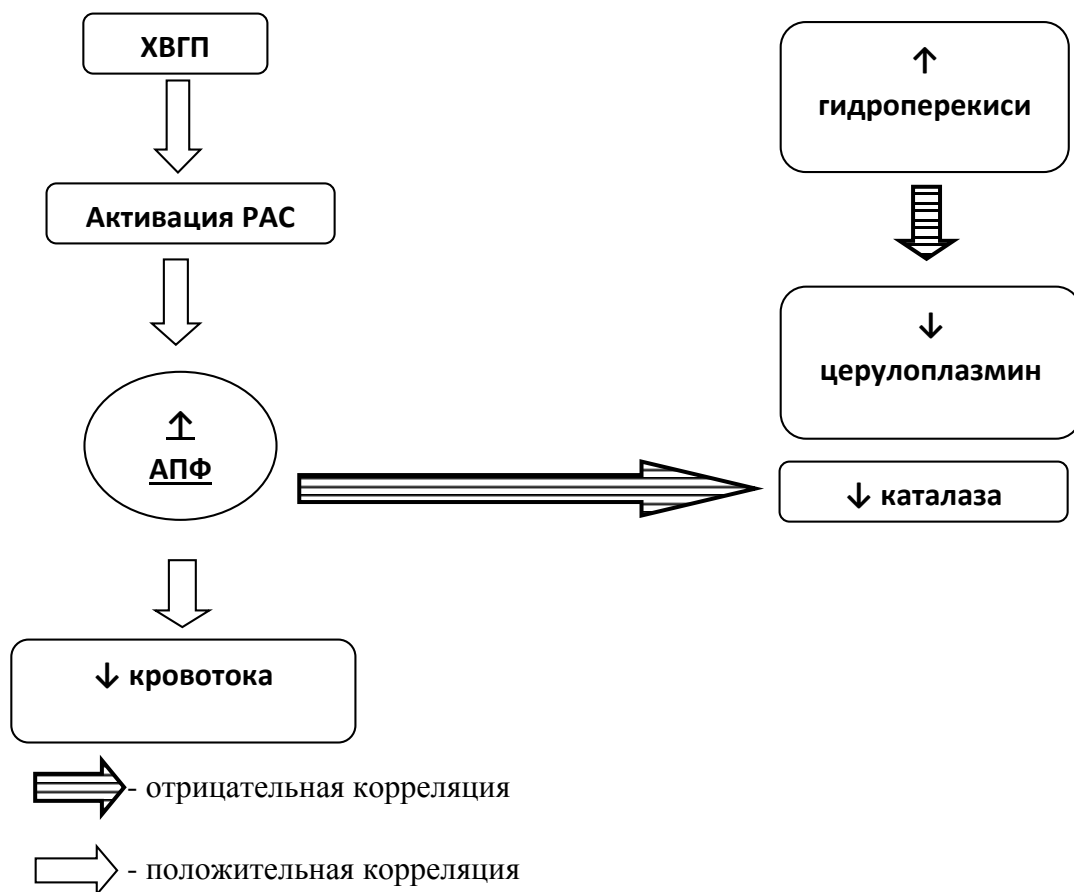


Рис. 5. Схема участия ангиотензинпревращающего фермента в регуляции кровообращения при хронической внутриутробной гипоксии плода

ХВГП приводит к усилению сосудистого тонуса, к ухудшению гемодинамики в некоторых тканях и органах. Кислородное голодание инициирует РАС, повышает выделение ренина, что вызывает ускорение синтеза ангиотензина I. Повышение содержания ангиотензина I приводит к увеличению активности АПФ, который ускоряет синтез ангиотензина II. Повышенное количество ангиотензина II приводит к нарушению гемодинамики и усилению патологического процесса.

На активность АПФ и, соответственно, на скорость кровотока могут влиять и продукты ПОЛ. Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между активностью каталазы и АПФ ($КК=-0,62$), между содержанием гидроперекисей липидов и активностью церулоплазмينا ($КК= - 0,79$). Это свидетельствует об усилении ПОЛ на фоне угнетения ферментативного звена АОС. Известно, что свободные радикалы изменяют состояние мембраны, что, возможно, и приводит к увеличению активности АПФ.

Заключение

Таким образом, АПФ играет важную роль в патогенезе нарушений кровообращения у новорожденных. Полученные результаты могут быть использованы для коррекции сниженного кровотока у новорожденных детей.

Список литературы

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 576 с.
2. Дуда В.И., Дуда Вл.И., Дуда И.В. Акушерство. М: Выш.шк., 2004. 639 с.
3. Кислин М.С., Тюлькова Е.И., Самойлов М. О. Динамика перекисного окисления липидов мембран гиппокампа у не- и прекондиционированных крыс после тяжелой гипобарической гипоксии // Нейрохимия. 2012. Т 27. № 2. С. 144-149.
4. Мироманова Н.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей при гриппе А H1N1 // Журнал инфектологии. 2014. № 6(1). С. 29-34.
5. Щербак В.А. Нарушение перекисного окисления липидов и их коррекция у детей с хроническим гастродуоденитом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 8. С. 63-65.

6. Шабров А.В. Состояние системы перекисного окисления липидов на фоне воздействия антиоксидантов после химического ожога пищевода в эксперименте // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018. №2. С. 36-38.
7. Елисеева Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль // Вопросы медицинской химии. 2001. №1. С. 47-49.