

Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию

Е.В. Лоскутова^{1,2}, И.А. Воронцова¹, Х.М. Вахитов¹, И.Х. Валеева¹, О.И. Полякова¹,
Л.Ф. Вахитова¹, О.Н. Шибалова², И.Т. Нуриахметова², Э.А. Шарафутдинова², Т.Р. Сафиуллин¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;

²Клиника медицинского университета, г. Казань, Россия

The Condition of the Lipoperoxidation System in Premature Newborns After Perinatal hypoxia

E.V. Loskutova^{1,2}, I.A. Vorontsova¹, H.M. Vahitov¹, I.H. Valeeva¹, O.I. Polyakova¹, L.F. Vahitova¹,
O.N. Shibalova², I.T. Nuriahmetova², E.A. Sharafutdinova², T.R. Safiullin¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Clinics of Medical University, Kazan, Russia

Цель: определить роль показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты в патогенезе перинатальной гипоксии у недоношенных новорожденных. Методы. В исследование были включены две группы недоношенных новорожденных: 24 ребенка, рожденные на сроке 34–36 нед (поздние недоношенные), и 7 детей с гестационным возрастом на момент рождения 32–34 нед (умеренно недоношенные). У всех детей исследован уровень церулоплазмينا, суммарной антиокислительной активности и малонового диальдегида в сыворотке крови.

Результаты. Сравнение исследуемых показателей выявило более высокие значения уровня антиокислительной защиты и малонового диальдегида у поздних недоношенных новорожденных, что можно связать с большей активностью обменных процессов и устойчивостью к окислительному стрессу в данной группе. Исследовано влияние на показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности таких факторов, как пол ребенка и степень асфиксии при рождении. Показано, что у мальчиков отмечается значительное повышение уровня церулоплазмينا и антиокислительной активности по сравнению с девочками. В группе детей с перенесенной умеренной асфиксией при рождении выявлены максимально высокие значения малонового диальдегида и антиокислительной защиты.

Выводы. Процессы липопероксидации и антиокислительной защиты находятся в оптимальном балансе у поздних недоношенных детей, что позволяет говорить об их лучшей адаптации в условиях гипоксии.

Ключевые слова: поздние недоношенные дети, малоновый диальдегид, антиокислительная активность, церулоплазмин.

Для цитирования: Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Валеева И.Х., Полякова О.И., Л.Ф. Вахитова, Шибалова О.Н., Нуриахметова И.Т., Шарафутдинова Э.А., Сафиуллин Т.Р. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 135–138. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-135-138

Objective: to determine the role of the indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in the pathogenesis of perinatal hypoxia in premature newborns.

Methods. The authors studied two groups of premature newborns: 24 infants born at 34–36 weeks of gestation (late premature children), and 7 children with gestation age of 32–34 weeks (moderately premature children). The authors assessed the levels of ceruloplasmin, total antioxidant activity and malonic dialdehyde in the blood serum.

Results. Comparison of the studied indicators revealed higher levels of antioxidant protection and malonic dialdehyde in late premature newborns, which can be associated with greater activity of metabolic processes and resistance to oxidative stress in this group. The authors studied such factors as the sex of the child and the degree of asphyxia at birth and their impact on the values of lipid peroxidation and antioxidant activity. They found that the male infants had a significant increase in the level of ceruloplasmin and antioxidant activity in comparison with the female infants. The children with moderate asphyxia at birth had the highest values of malonic dialdehyde and anti-oxidative protection.

Conclusion. The processes of lipoperoxidation and antioxidant protection are optimally balanced in late premature infants, thus, we believe that they better adapted in conditions of hypoxia.

Key words: late premature newborns, malonic dialdehyde, antioxidant protection, ceruloplasmin.

For citation: Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Vahitov H.M., Valeeva I.H., Polyakova O.I., Vahitova L.F., Shibalova O.N. Nuriahmetova I.T., Sharafutdinova E.A., Safiullin T.R. The Condition of the Lipoperoxidation System in Premature Newborns After Perinatal Hypoxia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 135–138 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-135-138

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Лоскутова Екатерина Васильевна — экстерн кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ, врач-неонатолог Клиники Медицинского университета

Воронцова Ирина Александровна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ

Вахитов Хаким Муратович — д.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ

Валеева Илдария Хайрулловна — д.м.н., с.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ

Полякова Ольга Ивановна — асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ

Вахитова Лилия Фаукатовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ

Сафиуллин Тимур Равилович — экстерн кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ

420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49

Шибалова Ольга Николаевна — зав. отделением новорожденных Клиники Медицинского университета

Нуриахметова Ирина Тиммербаевна — врач-неонатолог Клиники Медицинского университета

Шарафутдинова Эльвира Азгамовна — врач-неонатолог Клиники Медицинского университета

420012 Казань, ул. Толстого, д.4

В основе жизнедеятельности всех клеток живого организма лежат процессы, обеспечивающие метаболический гомеостаз, одной из базовых составляющих которого является окислительное фосфорилирование с использованием окислительного пути обмена [1]. При ряде патологических состояний, и особенно в условиях недостатка кислорода, метаболизм частично обеспечивают перекисные процессы [2]. Активация перекисного окисления липидов в биомембране сопровождается повышением ее проницаемости, за которое отвечают не гидроперекиси (диеновые конъюгаты), а продукты их дальнейшего превращения карбонильной природы (типа малонового диальдегида) [2]. Эти соединения снижают поверхностный заряд на биомембране, образуя шиффовы основания с фосфатидил-этаноламином, а их количественное определение дает представление о степени выраженности перекисного окисления липидов как при целом ряде патологических процессов, так и при физиологических состояниях, например у детей в раннем неонатальном периоде. Известно, что взаимодействие продуктов липопероксидации с белками-ферментами (лактатдегидрогеназа, цитохромоксидаза, трипсин и др.) приводит к инактивации последних. Таким образом, в связи с развитием ферментопатии при индуцировании перекисного окисления липидов не исключено формирование порочного круга, приводящего к грубым метаболическим нарушениям. Это, в свою очередь, позволяет предположить возможность использования отдельных параметров липопероксидации в качестве прогностических критериев тяжести течения состояний, связанных с недостатком кислорода.

В неповрежденных клетках и тканях процессу перекисного окисления липидов противостоит мощная система антирадикальной (антиоксидантной) защиты, которая в норме обеспечивается ферментативными и неферментативными антиоксидантными механизмами, выполняющими функции как обрыва цепи реакций свободнорадикального перекисного окисления, так и мембраностабилизации [3]. При различных патологических состояниях активация перекисного окисления липидов сопровождается подавлением антиоксидантной защиты и также может рассматриваться в контексте предиктора развития гипоксического повреждения [4].

В частности, обсуждается роль в системе антирадикальной защиты белка церулоплазмينا, антиоксидантные свойства которого реализуются благодаря его высокой феррооксидазной активности, предотвращающей неферментативные реакции, которые дают начало образованию свободных радикалов и способствуют дальнейшему развитию окислительного стресса [5]. В связи с тем, что синтез и реализация эффектов церулоплазмينا зависят от множества факторов, нами предложено рассматривать его уровень как критерий тяжести течения

гипоксии, тем более что, по данным ряда авторов, повышение активности этого фермента в ходе лечения может служить индикатором течения ряда заболеваний [6, 7].

Цель: определить роль показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты в патогенезе перинатальной гипоксии у недоношенных новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Обследован 31 недоношенный новорожденный. Из них 1-ю группу составили 24 ребенка, рожденные на сроке 34–36 нед беременности (поздние недоношенные). Во 2-ю группу вошли дети с гестационным возрастом 32–34 нед (умеренно недоношенные). Помимо рутинных диагностических процедур у детей было проведено исследование уровня церулоплазмينا, суммарной антиокислительной активности и малонового диальдегида в сыворотке крови.

Определение показателя церулоплазмينا проводилось по реакции окисления ρ -фенилендиамина церулоплазмином. Уровень суммарной антиокислительной активности сыворотки крови исследовали в условиях инициации перекисного окисления двухвалентным железом и оценивали в модельной системе с желточными липопротеидами и в той же системе с добавлением плазмы крови. Метод определения малонового диальдегида основан на его реакции при высокой температуре в кислой среде с 2-тиобарбитуровой кислотой. Данные исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета.

Результаты

С целью выявления резервов компенсации оксидантного стресса и активности перекисного окисления липидов нами проведен сравнительный анализ уровня церулоплазмينا у детей двух групп. Средние значения данного показателя составили в 1-й группе $48,9 \pm 2,9$ мг%, во 2-й группе – $19,6 \pm 1,3$ мг%. Достоверно более высокие значения уровня церулоплазмينا у детей 1-й группы, на наш взгляд, отражают большие резервы компенсации оксидативного стресса. Напротив, новорожденные с гестационным возрастом менее 34 нед, в связи с низким уровнем церулоплазмينا, составляют группу риска по гипоксическому повреждению различных органов и систем в процессе родов и раннем неонатальном периоде.

Аналогичная тенденция прослежена в отношении уровня суммарной антиокислительной активности. Отмечено, что у поздних недоношенных детей (1-я группа) ее значения были несколько выше, чем во 2-й группе. Это косвенно подтверждает высказанный нами ранее тезис о росте компенсаторных возможностей у детей, рожденных на более поздних сроках гестации.

Исследование уровня малонового диальдегида в сравниваемых группах также выявило относительно более высокие его значения у детей 1-й группы. На наш взгляд, данная тенденция свидетельствует о большей активности обменных процессов, и в том числе идущих по перекисному пути, у поздних недоношенных детей. Это может быть связано со скачком соматического роста и накоплением объемов субстратов окисления в виде жировой ткани в указанный гестационный период. При этом параллельное повышение показателей, характеризующих антиоксидантную систему, свидетельствует о более зрелых компенсаторных возможностях у данного контингента новорожденных.

Для выяснения степени влияния на процессы липопероксидации различных факторов нами проведен сравнительный анализ уровня малонового диальдегида, антиокислительной активности и церулоплазмينا в зависимости от пола ребенка и оценки по шкале Апгар при рождении. Средний гестационный возраст на момент родов у недоношенных новорожденных мальчиков и девочек оказался практически идентичен и составил $34,9 \pm 0,5$ и $34,7 \pm 0,6$ нед соответственно. При этом уровень малонового диальдегида у мальчиков ($1,95 \pm 0,3$ мкмоль/л) незначительно превышал таковой у девочек ($1,72 \pm 0,3$ мкмоль/л; $p > 0,05$), что может говорить об отсутствии по отношению к нему гендерных различий. В то же время показатели антиокислительной активности и церулоплазмينا были несколько выше у мальчиков ($p > 0,05$), исходя из чего можно предположить, что они имеют меньший риск развития гипоксических поражений, чем девочки.

Для анализа активности перекисных и антиоксидантных процессов в зависимости от состояния при рождении было проведено сравнение показателей малонового диальдегида, церулоплазмينا и антиокислительной активности у недоношенных новорожденных, перенесших асфиксию в родах и родившихся без признаков асфиксии. Отмечено, что максимально высокие значения малонового диальдегида получены у детей с умеренной асфиксией, при тяжелой асфиксии его уровень был несколько ниже ($p > 0,05$). В то же время самые низкие значения малонового диальдегида определены у детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни более 8 баллов.

Важно отметить, что умеренному повышению уровня малонового диальдегида у детей с тяжелой асфиксией соответствовали максимально высокие показатели антиокислительной активности, что может говорить о быстром развитии реакций компенсации на начало оксидантного стресса. При этом, на наш взгляд, процессы липопероксидации на данном этапе не могут быть полностью охарактеризованы уровнем малонового диальдегида, а, возможно, будут в полной мере отражены уровнем промежу-

точных продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, гидроперекиси).

Обсуждение

Имеются указания, что умеренно недоношенные и поздние недоношенные дети имеют различия в устойчивости к гипоксическим состояниям. В этой связи представлял интерес анализ активности перекисных процессов в качестве патогенетических критериев перенесенной гипоксии. Так, выявлено, что течение тяжелой асфиксии в группе умеренно недоношенных детей сопровождалось относительно низкими цифрами малонового диальдегида наряду с повышением уровня церулоплазмينا и антиокислительной активности. Данные результаты входят в противоречие с общепринятыми взглядами, в соответствии с которыми недоношенные, рожденные на сроке до 34 нед беременности в связи с относительной незрелостью органов и систем более угрожаемы по развитию оксидативного стресса. Вопреки ожиданиям, у поздних недоношенных отмечено снижение уровня церулоплазмينا и суммарной антиокислительной активности на фоне относительно высоких значений уровня малонового диальдегида.

При сравнении показателей у умеренно недоношенных и поздних недоношенных детей с умеренной асфиксией были получены данные, в большей степени соответствующие традиционным концепциям. Так, у умеренно недоношенных показатели малонового диальдегида, антиокислительной активности и церулоплазмينا составили соответственно $1,2 \pm 0,2$ мкмоль/л, $22,4 \pm 1,4\%$, $15,2 \pm 1,8$ мг%. Тогда как у поздних недоношенных показатели церулоплазмينا и суммарной антиокислительной активности были выше, что, на наш взгляд, отражает большую зрелость механизмов компенсации оксидативного стресса в данной возрастной группе. Этот факт имеет отражение и в более низких значениях конечного продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида.

Представлял интерес анализ зависимости активности процессов перекисного окисления липидов от пола новорожденных, результаты которого показали отсутствие различий по гендерному признаку. Отмечалась незначительная разнонаправленная динамика в отношении уровня малонового диальдегида, что указывает на достаточно большую лабильность данного параметра. Показатели суммарной антиокислительной активности у детей сравниваемых групп достоверных различий не имели. Снижение уровня церулоплазмينا и малонового диальдегида во 2-й группе, на наш взгляд, объясняется недостаточностью субстрата для реализации перекисных процессов. Наша гипотеза находит подтверждение в работе Т.И. Туркиной и соавт. [8], где указывается на низкий уровень двойных связей в составе жирных кислот, у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела.

Заключение

Обобщая полученные результаты, можно утверждать, что активность процессов липопероксидации и системы антирадикальной защиты находится в лучшем балансе у детей из группы поздних недоношенных. Это, например, касается роста суммарной антиокислительной активности и уровня церулоплазмينا, что препятствует грубому повреждающему действию малонового диальдегида на структуры

клеток и ход обменных процессов. По нашим данным, исследуемые показатели значимо не различались в зависимости от пола. Таким образом, можно говорить о том, что состояние системы перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты в первую очередь зависит от гестационного возраста ребенка, т.е. более зрелые дети лучше адаптированы к развитию гипоксических состояний и, возможно, нуждаются в меньшем объеме коррекционных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Калматов Р.К., Жолдошев С.Т. Роль механизмов свободнорадикального окисления в патогенезе локального поражения верхних дыхательных путей. Молодой ученый 2015; 10: 417–422. [Kalmatov R.K., Zholdoshev S.T. The role of free radical oxidation mechanisms in the pathogenesis of local upper respiratory tract lesions. Molodoy uchenyj 2015; 10: 417–422. (in Russ)]
2. Надеин К.А. Влияние применения геля с трекрезаном при лечении гнойных ран на показатели перекисного окисления липидов. Вестник КрасГАУ 2015; 1: 159–162. [Nadein K.A. The influence of the use of gel with trekrezan in the purulent wounds treatment on the indicators of lipid peroxidation indeces. VestnikKrasGAU 2015; 1: 159–162. (in Russ)]
3. Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А., Сутурина Л.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. Фундаментальные исследования 2013; 9(5): 829–832. [Kolesnikova L.I., Danusevich I.N., Kurashova N.A., Suturina L.V., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I. Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in women with chronic endometritis and reproductive disorders. Fundamental'nye issledovaniya 2013; 9(5): 829–832. (in Russ)]
4. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Фадеева Н.И. Матриксная металлопротеиназа-9, супероксиддисмутаза и перекисное окисление липидов у недоношенных новорожденных с перинатальной гипоксией. Бюллетень сибирской медицины 2011; 2: 26–30. [Korenovskij Yu.V., El'chaninova S.A., Fadeeva N.I. Matrix metalloproteinase-9, superoxide dismutase and lipid peroxidation in premature newborns with perinatal hypoxia. Byulleten' sibirskoj meditsiny 2011; 2: 26–30. (in Russ)]
5. Dubick M.A., Barr J.L., Keen C.L., Atkins J.L. Ceruloplasmin and Hypoferremia: Studies in Burn and Non-Burn Trauma Patients. Antioxidants 2015; 4(1): 153–169. DOI: 10.3390/antiox4010153
6. Bellos I., Papantoniou N., Pergialiotis V. Serum ceruloplasmin levels in preeclampsia: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31: 2342–2348. DOI: 10.4103/1947-2714.106198
7. Xu Y., Lin H., Zhou Y., Cheng G., Xu G. Ceruloplasmin and the Extent of Heart Failure in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy Patients. Mediators Inflamm 2013; 2013: 348145. DOI: 10.1155/2013/348145
8. Туркина Т.И., Щербо С.Н., Колодий Е.В., Дегтярева М.В., Киселева Е.В., Ваганов П.Д., Талицкий В.В. Значение исследования ненасыщенности липидов плазмы крови у новорожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Российский медицинский журнал 2015; 21(6): 15–17. [Turkina T.I., Scherbo S.N., Kolodiy E.V., Degtyareva M.V., Kiseleva E.V., Vaganov P.D., Talitskiy V.V. The importance of analysis of nonsaturation of lipids of blood plasma in newborns with low and extremely low body mass at birth. Rossijskij meditsinskij zhurnal 2015; 21(6): 15–17. (in Russ)]

Поступила 10.07.18

Received on 2018.07.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.