

Дискусійні статті

УДК 616-001.8-053.31:612.013

Д.И.Ахмедова, Х.М.Шакирова, У.К.Ибрагимов

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ФАКТОРЫ АПОПТОЗА

Республиканский Перинатальный Центр (Узбекистан, г. Ташкент)

Резюме. Изучены показатели фракций фосфолипидов и количества сфингомиелинов в пуповинной крови новорожденных, околоплодной жидкости и крови у матерей, имевших во время беременности анемию. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин и новорожденных. Результаты исследования показали, что спектр фосфолипидов системы материнская кровь – пуповинная кровь – околоплодная жидкость в норме по своему составу имеет общие характеристики: относительное содержание лизофосфотидилхолина, сфингомиелина и фосфотидилхолина одинаковы. Процентное соотношение большинства фракций фосфолипидов материнской и пуповинной крови являются идентичными. В крови у женщин с железодефи-

цитной анемией, а также в пуповинной крови изменяется соотношение фракций фосфолипидов в сторону снижения суммы нейтральных и увеличения количества кислых фракций, что наиболее значимо в пуповинной крови. В пуповинной крови новорожденных, родившихся от матерей с железодефицитной анемией, выявлено снижение количества фосфолипидов участвующих в каскадных реакциях апоптоза – сфингомиелина и фосфотидилхолина; значительно увеличивается содержание фосфотидилсерина.

Ключевые слова: новорожденные, околоплодная жидкость, фосфолипиды.

Введение. Железодефицитная анемия является преморбидным фоном при беременности у 20-80 % женщин [1]. Патогенез анемий в организме может быть связан с нарушением обмена микроэлементов, хроническими экстрагенитальными заболеваниями, недостаточным поступлением железа в материнский организм [8]. Устранение железодефицитного состояния беременной женщины является актуальной проблемой медицины [1, 7]. Течение беременности, протекающей в условиях анемии, сопровождается продолжительной гипоксией плода, что является основой возникновения многих перинатальных патологий [4].

Снижение суммарного количества железа, в организме рожениц занимающего важное звено в цитохромном участке синтеза макроэргов, приводит к снижению энергообеспечения плода [5].

Гипоксическое состояние плода и снижение обеспечением макроэргическими компонентами приводит к снижению выживания и качества последующей жизни [6]. Перспективным направлением в решении вопроса о прогнозировании ранней неонатальной адаптации может быть исследование факторов апоптоза у беременных с анемией накануне родов и, у ее ребенка в первые часы жизни, изучение фосфолипидного спектра, компонентов апоптоза сфингомиелинового цикла [3].

Таким образом, изучение механизмов активации факторов апоптоза в системе кровь матери → околоплодная жидкость → пуповинная кровь позволит раскрыть ряд патогенетических механизмов ранней постнатальной адаптации новорожденных детей, родившихся от матерей с анемией.

Цель исследования. Изучить степень активации факторов апоптоза фосфолипидного и сфингомиелинового цикла в системе взаимосвязи

кровь матери → околоплодная жидкость → пуповинная кровь при прогнозировании состояния новорожденного при рождении и риск развития перинатальной патологии у детей, родившихся от матерей с анемией.

Материал и методы. Материалом для работы послужил анализ проведенных исследований 41 доношенного новорожденного, родившихся в Республиканском Перинатальном Центре с 2007 по 2009 гг.

Для проведения исследований новорожденные были разделены на две группы. Основную группу составили 21 новорожденный, у матерей которых была анемия. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин и новорожденных.

Мальчиков было 23, девочек – 18, средний вес новорожденного составил $3385 \pm 432,8$ г, средний рост $51,7 \pm 2,3$ см.

Возраст матерей у новорожденных групп сравнения – от 19-22 лет – 21 (51,2 %), 23-30 лет – 14 (34,2 %) и роженицы более 30 лет составили 14,6 % [6].

Материалом исследования явилась пуповинная кровь новорожденных, кровь матерей, а также околоплодная жидкость. В крови матерей и новорожденных, а также в околоплодной жидкости были изучены содержание фракций фосфолипидов (ФЛ) и количество сфингомиелинов (СФМ). Липиды из биосубстратов выделяли по методу Блай и Даейер. Фосфолипиды и сфингомиелины разделяли методом тонкослойной хроматографии, а количество ФЛ и СФМ определяли по количеству неорганического фосфора (Туракулов Я.Х. и др., 1969).

Результаты исследований и их обсуждение. Взаимосвязь системы мать - плацента - плод

Таблиця 1

Фосфолипидный состав крови матерей, плода и околоплодной жидкости в норме

Фосфолипиды	Кровь матери		Пуповинная кровь		Околоплодная жидкость	
Лизофосфотидилхолин	0,250±0,022	6,48	0,122±0,011	5,43	0,018±0,002	6,54
Сфингомиелин	0,556±0,050	14,42	0,415±0,037	18,53	0,043±0,004	15,65
Фосфотидилхолин	2,594±0,232	67,29	1,390±0,120	61,96	0,184±0,016	66,60
Фосфотидилсерин	0,137±0,012	3,55	0,082±0,007	3,65	0,006±0,001	2,22
Фосфотидилинозид	0,135±0,014	3,97	0,084±0,007	3,73	0,006±0,001	2,10
Фосфотидилэтанолламин	0,080±0,007	2,09	0,089±0,008	3,98	0,008±0,001	3,04
Кардиолипид	0,014±0,001	0,73	0,014±0,001	1,25	0,002±0,001	1,75
Фосфатидная кислота	0,056±0,005	1,46	0,033±0,003	1,47	0,006±0,001	2,10
Сумма	3,842±0,344	100 %	2,229±0,219	100 %	0,275±0,024	100 %

Таблиця 2

Фосфолипидный состав крови матерей, плода и околоплодной жидкости при железодефицитной анемии

Фосфолипиды	Кровь матери		Пуповинная кровь		Околоплодная жидкость	
Лизофосфотидилхолин	0,287±0,023	15,10	0,123±0,010	4,88	0,018±0,002	10,98
Сфингомиелин	0,409±0,034	21,51	0,270±0,023	10,72	0,008±0,001	4,88
Фосфотидилхолин	0,937±0,079	49,29	0,777±0,066	30,85	0,102±0,009	62,20
Фосфотидилсерин	0,064±0,005	3,37	0,610±0,052	24,22	0,006±0,001	3,66
Фосфотидилинозид	0,039±0,003	2,05	0,620±0,051	24,61	0,006±0,001	3,66
Фосфотидилэтанолламин	0,038±0,003	2,00	0,072±0,006	2,86	0,006±0,001	3,66
Кардиолипид	0,024±0,002	1,26	0,014±0,001	0,56	0,010±0,001	6,10
Фосфатидная кислота	0,105±0,009	5,52	0,033±0,003	1,31	0,008±0,001	4,88
Сумма	1,901±0,158	100 %	2,519±0,212	100 %	0,164±0,0139	100 %

определяет нормальное развитие ребенка и при этом сохранение гомеостаза кислородного обеспечения плода является определяющим фактором. Изменение уровня оксигенации крови у матерей, рассматриваемая многими авторами на примере анемии, как состояние приводящее к хронической гипоксии плода, соответствует выраженности изменений в тканях органов плода.

Важно отметить, что биологические жидкости системы «кровь матери - пуповинная кровь – околоплодная жидкость» значительно отличаются по количеству ФЛ. Наибольшее количество ФЛ было выявлено в материнской крови, уровень превышал показатели в пуповинной крови и околоплодной жидкости соответственно в 1,72 и 14,0 раза.

Относительное содержание фракций ФЛ в крови матери и ребенка были идентичными, а отличия носили статистически недостоверный характер. Видимо, данная пропорциональность относительного содержания количества фракций ФЛ подтверждает значимость гомеостаза системы мать и плод.

Фосфолипидный состав крови матери, плода и околоплодной жидкости в норме представлены в таблице 1.

В околоплодной жидкости относительное количество лизофосфотидилхолин (ЛФХ), сфингомиелина (СФМ), фосфотидилхолина (ФХ) идентично ФЛ спектру материнской крови. Остальные фракции ФЛ околоплодной жидкости достоверно отличались от аналогичных показателей материнской и пуповинной крови. Следовательно, сохранение стационарного уровня относительного количества СФМ, ФХ и фосфотидилэтанолламин (ФЭА) имеет большое значение в поддержании гомеостаза структурных компонентов мембран, ибо данные фракции липидов являются основными фракциями ФЛ клеток. Во всех исследованных биожидкостях отмечалось идентичность суммы относительного содержания нейтральных фосфолипидов: 69,38; 65,93 и 69,64 %. Содержание кислых фосфолипидов было наибольшим в пуповинной крови и наименьшим в околоплодной жидкости – соответственно 10,12 % и

8,17 %. Следовательно взаимосвязь системы крови «мать – пуповинная кровь – околоплодная жидкость» имеет свои сходные характеристики и отличия в фосфолипидном спектре, содержании нейтральных и кислых фракций.

Исследование крови матерей с железодефицитной анемией (ЖДА) показало значительные отклонения от нормы (табл. 2).

Суммарное количество ФЛ в крови матерей с ЖДА было ниже нормы в 2,0 раза, в околоплодной жидкости – в 1,68 раза, тогда как в пуповинной крови общее количество ФЛ незначительно увеличивалось у новорожденных от анемичных матерей относительно аналогичного показателя нормы в 1,13 раза, что было в статистически недостоверных пределах ($P > 0,05$). Видимо, столь разнонаправленные изменения суммарного количества ФЛ связаны с адаптивными закономерностями в системе «мать-плод». Наиболее характерными изменениями в процессе апоптоза являются высвобождение СФМ фракции из состава клеточных мембран в кровь, с последующей активацией кислот и нейтральной сфингомиелиназ. В результате активации данной группы ферментов образуются церамиды, ускоряющие процесс апоптоза. Содержание СФМ в крови матерей с ЖДА увеличивалось в 1,49 раза, тогда как в пуповинной крови и околоплодной жидкости относительное количество данной фракции было ниже уровня контроля в 1,73 и 3,21 раза соответственно. Относительная доля окисленной формы ФЛ – ЛФХ значительно увеличивалась в крови матерей с ЖДА относительно нормы в 2,33 раза, хотя в пуповинной крови и околоплодной жидкости данный показатель не отличался от аналогичных значений контрольной группы. Данные результаты свидетельствуют о максимальных возможностях адаптивной системы организма матери в целях сохранения гомеостаза в организме плода.

ФХ – фракция ФЛ, составляющая основную часть липидной фазы мембран клеток и обладающая антиоксидантными свойствами, в крови женщин с ЖДА значительно снижалась относительно группы контроля в 1,32 раза ($P < 0,05$), в пуповинной крови в 2,0 раза ($P < 0,05$) и в околоплодной жидкости в 1,07 раза ($P > 0,05$). У женщин с ЖДА в крови изменялось соотношение нейтральных и кислых ФЛ: содержание нейтральных ФЛ снижалось в 1,35 раза ($P < 0,05$), тогда как сумма кислых ФЛ увеличивалась в 1,26 раза ($P < 0,05$). В пуповинной крови изменения соотношения нейтральных и кислых ФЛ имело одинаковую направленность с кровью матерей: содержание нейтральных ФЛ снижалось в 1,35 раза ($P < 0,05$) и сумма кислых ФЛ увеличивалась в 5,0 раза ($P < 0,01$). ФЛ спектр околоплодной жидкости у детей, родившихся от женщин с ЖДА, изменялся своеобразно. Сумма нейтральных ФЛ в составе ФЛ околоплодной жидкости изменялся незначительно, в статистически недостоверных пределах ($P > 0,05$), тогда как сумма кислых ФЛ фракций увеличивалась в 2,24 раза. Следовательно, в крови матерей,

пуповинной крови и околоплодной жидкости отмечалась общая тенденция к увеличению относительного количества фракций кислых ФЛ, и наибольшее увеличение обнаружено в пуповинной крови.

Изменения фракционного состава ФЛ крови матерей сопровождались значительным изменением количества легкоокисляющихся ФЛ: Фосфотидилсерин (ФС) – в 2,14 раза; Фосфотидилинозид (ФИ) – 2,05 раза. В пуповинной крови детей, рожденных от матерей с ЖДА, обнаружены противоположные изменения: увеличение количества ФС в 7,44 раза и ФИ в 7,38 раза. Отмеченные сдвиги сопровождались на фоне снижения абсолютного количества СФМ (в 1,54 раза) и ФХ (1,79 раза). В пуповинной крови новорожденных от матерей с ЖДА ФЛ спектр изменялся в сторону снижения количества фракций, участвующих в антиоксидантной системе и факторах сфингомиелинового цикла апоптоза. Содержание окисленной формы – ЛФХ в данной группе обследованных было стационарным в материнской и пуповинной крови, а также в околоплодных водах. Сумма легкоокисляющихся ФЛ в исследованных биожидкостях также не изменялась.

Следовательно, у детей, родившихся от матерей с ЖДА, в пуповинной крови и в околоплодной жидкости снижается количество фракций ФЛ, составляющих основную массу мембран клеток и участвующие в апоптозе. Значительное увеличение количества ФС в пуповинной крови, вероятно подтверждает данные Churio R.A. и других авторов (2009) о роли данной фракции как сигнала начала апоптоза и активации комплексообразования с интерлейкином ИЛ-8 (Kadl A et al., 2004).

Выводы

1. Фосфолипидный спектр системы материнская кровь – пуповинная кровь – околоплодная жидкость в норме по своему составу имеет общие характеристики: относительное количество лизофосфотидил-холина, сфингомиелина и фосфотидилхолина одинаковы. Процентное соотношение большинства фракций фосфолипидов материнской и пуповинной крови идентичны.

2. У женщин с железодефицитной анемией в крови и в пуповинной крови изменяется соотношение фракций фосфолипидов в сторону снижения суммы нейтральных и увеличения количества кислых фосфолипидов наиболее значительно в пуповинной крови.

3. В пуповинной крови детей, родившихся от матерей с железодефицитной анемией, снижается количество фосфолипидов участвующих в каскадных реакциях апоптоза – сфингомиелина и фосфотидилхолина; значительно увеличивается содержание фосфотидилсерина.

Литература

1. Этиопатогенетические и клинические особенности гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных / А.В.Алимов, Д.И.Ахмедова, М.И.Сигатулли-

- на [и др.] // Вестн. врача. – 2009. – № 3, II часть. – С. 75-77.
2. Ибрагимов У.К. Апоптоз / У.К. Ибрагимов [и др.] // Учебное пособие для магистров и клинических ординаторов. – Ташкент: типография ТашПМИ, 2007 г. – 81 с.
 3. Ибрагимов У.К. Биологические мембраны / Ибрагимов У.К., Хайбуллина З.Р. – Ташкент: ТашПМИ, 2009. – 70 с.
 4. Курбанов Д.Д. Янги тугилган чакалоқларда бош мия зараланиши ҳавф омиллари, таъхироти ва якуни / Д.Д.Курбанов, Г.Т.Ходжаева // Педиатрия. – 1999. – № 2. – с. 5-9.
 5. Саатов Т.С. Биологик системаларда кислороднинг эркин радикалларнинг таъсири ва химоя механизмлари / Т.С.Саатов, У.К.Ибрагимов, З.Р.Хайбуллина. – Ташкент, 2009. – 150 бет.
 6. Хайбуллина З.Р. Известные молекулярные механизмы нейронального повреждения при гипоксии мозга плода / З.Р.Хайбуллина, У.К.Ибрагимов // Мед. ж. Узбекистана. – 2009. – № 2. – С. 64-72.
 7. Phospholipids: key players in apoptosis and immune regulation / R.A.Chaurio, C.Janko, L.E.Muñoz [et al.] // Molecules. – 2009. – Vol. 30, № 14 (12). – P. 4892-4914.
 8. Apoptotic cells as sources for biologically active oxidized phospholipids / A.Kadl, V.N.Bochkov, J.Huber [et al.] // Antioxid. Redox. Signal. – 2004. – Vol. 6 (2). – P. 311-320.

ВПЛИВ ГІПОКСИЧНОГО СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ФАКТОРИ АПОПТОЗУ

Д.І.Ахмедова, Х.М.Шакірова, У.К.Ібрагімов

Резюме. Вивчені показники фракцій фосфоліпідів і кількості сфінгом'єлінів у пуповинній крові новонароджених, навколоплідній рідині та крові в матерів, які під час вагітності мали анемію. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок та новонароджених. Результати досліджень показали, що спектр фосфоліпідів системи материнська кров – пуповинна кров – навколоплідна рідина в нормі за своїм складом має загальні характеристики: відносний вміст лізофосфотидилхоліну, сфінгом'єліну та фосфотидилхоліну є однаковими. Відсоткове співвідношення більшості фракцій фосфоліпідів материнської та пуповинної крові ідентичні. У крові в жінок із залізодефіцитною анемією, а також у пуповинній крові змінюється співвідношення фракцій фосфоліпідів у бік зниження суми нейтральних та збільшення кількості кислих фракцій, що є найбільш значущим у пуповинній крові. У пуповинній крові дітей, які народилися від матерів із залізодефіцитною анемією, виявлено зниження кількості фосфоліпідів, які беруть участь у каскадних реакціях апоптозу – сфінгом'єліну та фосфотидилхоліну; значно збільшується вміст фосфотидилсерину.

Ключові слова: новонароджені, навколоплідна рідина, фосфоліпід.

THE EFFECT OF THE HYPOXIC CONDITION OF NEWBORNS ON THE APOPTOTIC FACTORS

D.I.Akhmedova, H.M.Shakirova, U.K.Ibragimov

Abstract. The authors have studied the indices of phospholipid fractions and the amount of sphingomyelins in the umbilical blood of newborns, the amniotic fluid and mothers' blood, suffering from anemia during pregnancy. The control group was made up of apparently healthy women and newborns. The results of the investigations have shown that the spectrum of phospholipids of the mother's blood – the umbilical blood – the amniotic fluid system normally has general characteristics as far as its composition is concerned: a relative content of lysophosphotidilcholine, sphingomyelin and phosphotidilcholine is identical. A percentage of the majority of fractions of phospholipids of the maternal and umbilical blood is identical. A proportion of the fractions of phospholipids in women with iron-deficiency anemia as well as in the umbilical blood changes towards a decrease of the total of neutral fractions and an increase of the amount of acidic fractions which is more significant in the cord blood. A decrease of the number of phospholipids, participating in the cascade reactions of apoptosis – sphingomyelin and phosphotidilcholine has been revealed in the cord blood of newborns born from mothers with iron-deficiency anemia; the content of phosphotidilserine significantly elevates.

Key words: newborns, amniotic fluid, phospholipids.

Republican Perinatal Center (Uzbekistan, Tashkent)

Рецензент – проф. Ю.Д.Годованець

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 3 (59). – P. 128-131

Надійшла до редакції 29.06.2011 року