

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЛИННОЦЕПНЫХ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У НОВОРОЖДЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА И ИХ МАТЕРЕЙ

ВАЛЕРИЙ ВИКТОРОВИЧ СОФРОНОВ, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский институт» Минздрав России, e-mail: vsofronov@mail.ru

ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА АГАФОНОВА, врач отделения реанимации новорожденных ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, Россия

ОЛЬГА ВАСИЛЬВНА ШАРИПОВА, зам. главного врача по медицинской части Городской детской больницы № 1 г. Казани, тел. (843)562-22-11

ИАНА ИЛЬДАРОВНА ШЕГУРОВА, канд. мед. наук, врач отделения реанимации новорожденных ГАУЗ «Детская городская больница № 1 МЗ РТ», Казань, e-mail: shegdiana@yandex.ru

АННА АНАТОЛЬВНА БАБИНЦЕВА, канд. мед. наук, врач отделения реанимации новорожденных акушерского отделения ГАУЗ «Городская больница № 7» г. Казани, Россия

НЕЛЛИ АБДУЛХАЕВНА АБРАМЗОН, врач отделения патологии новорожденных ГАУЗ «Детская городская больница № 1 МЗ РТ», Казань, тел. (843)562-24-33

Реферат. Статья посвящена анализу содержания ДЦПНЖК [арахидоновая кислота (АК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) в сыворотке крови новорожденных и их матерей]. Определение жирных кислот проводилось с помощью метода газовой хроматографии. Установлено, что при невынашивании беременности происходит на фоне 3-кратного снижения ДГК с параллельным увеличением содержания АК. Трансплацентарный транспорт жирных кислот смещен в сторону преимущественного накопления в организме плода/новорожденного АК.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, роженица, арахидоновая кислота, докозагексаеновая кислота, газовая хроматография.

FEATURE LONG-CHAIN POLYUNSATURATED FATTY ACIDS NEWBORN AT RISK AND THEIR MOTHERS

VALERY V. SOFRONOV, EVGENIA A. AGAFONOVA, DIANA .I. SHEGUROVA, OLGA V. SHARIPOVA, ANNA A. BABINTSEVA, NELLY A. ABRAMZON

Abstract. This article analyzes the content of LCPUFA: arachidonic acid (AA) and docosahexaenoic acid (DHA) in the serum of newborns and their mothers. Determination of fatty acids was carried out by gas chromatography method. Found that for miscarriage occurs on a 3-fold reduction of DHA with a parallel increase in the content of AA. Transplacental transport of fatty acids is biased towards preferential accumulation in the body of the fetus \ newborn AK.

Key words: newborn baby, new mother, arachidonic acid, docosahexaenoic acid, gas chromatography.

Длинноцепочные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) входят в качестве структурных компонентов в состав клеточных мембран (Innis et al., 1989). Исследования показали, что ДЦПНЖК играют особую роль в созревании и функционировании центральной нервной системы у плода и грудных детей (Innis 1994).

Арахидоновая кислота (АК) составляет 20—25% от всех жирных кислот (ЖК) фосфолипидов клеточных и субклеточных мембран. Докозагексаеновая кислота (ДГК) также присутствуют в составе фосфолипидов мембран, количество составляет приблизительно 2—5%. Докозагексаеновая кислота (ДГК) содержится в большом количестве в мембранах фоторецепторов (Auestad, 1995), составляя 50% всех жирных кислот наружного сегмента палочек, что необходимо для наибольшей фотохимической активности родопсина (Neuringer, 2000).

Недостаточное потребление и/или нарушение синтеза этих кислот приводит к изменению жирнокислотного состава липидов биологических мембран, вызывая отклонение ряда показателей их функционального состояния (проницаемости, ферментативной активности, текучести и др.) (Spector et al., 1995).

АК и ДГК поступают плоду трансплацентарно из организма матери, поступление ДГК и АК значительно превосходит их синтез из предшественников в тканях плода (Dutta-Roy, 2000).

Цель исследования: выявить взаимосвязь содержания свободных арахидоновой и докозагексаеновой кислот сыворотки крови новорожденных группы риска и их матерей.

Материал и методы. В работе использовалась сыворотка пуповинной крови новорожденных детей ($n=90$) и сыворотка венозной крови их матерей (табл. 1).

Контингент детей был разделен на группы по параметрам гестационного возраста, тяжести состояния и характера вскармливания:

- К контрольной группе относятся доношенные, здоровые дети, с массой тела более 3250,0 г, которые находились на грудном вскармливании (были приложены к груди матери в первые сутки жизни, при 7—8-разовом режиме кормления).

- К группе I относятся дети, с патологией при рождении, с массой тела 2040—3740,0 г, находившиеся на грудном вскармливании (были приложены к груди матери в первые сутки жизни, либо получающие натив-

Характеристика групп детей

Показатель	Контрольная группа	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
Кол-во детей, <i>n</i>	6	28	15	26	15
Срок гестации, <i>нед</i>	40—41	33—40	31—32	28—30	<28
Вес, <i>г</i>	3250,0—3780,0	2040,0—3740,0	1350,0—1860,0	980,0—1570,0	674,0—1320,0
Тип вскармливания	Грудное	Грудное	Смешанное	Искусственное	Парентеральное

ное грудное молоко матери при 7—8-разовом режиме кормления).

- К группе II относятся недоношенные дети, с массой тела менее 1860,0 г, которые находились на смешанном вскармливании (грудное молоко и адаптированная смесь);

- К группе III относятся недоношенные дети, с массой тела менее 1570,0 г, находившиеся на искусственном вскармливании (адаптированная смесь);

- К группе IV относятся глубоко недоношенные дети, с массой тела менее 1320,0 г, находившиеся на частичном (без жировых эмульсий) или полном парентеральном питании (20% липофундин; 10%, 20%, 40% растворы глюкозы, 10% аминокислот-инфант). Необходимый объем растворов для парентерального питания подбирался индивидуально.

Для анализа эфиров жирных кислот сыворотки крови в данной работе использовался метод газовой хроматографии (рис. 1). Управление работой хроматографа и обработка результатов анализа производилась программным пакетом NetChrom v.2.2 разработки НПФ «Мета-Хром» (<http://www.meta-chrom.ru>). Количественное соотношение жирных кислот на полученных хроматограммах определяли с помощью вышеназванной компьютерной программы по методу нормализации площадей пиков компонентов. При использовании метода внутренней нормализации принимают сумму каких-либо параметров пиков, например сумму высот всех пиков или сумму их площадей, за 100%. Тогда отношение высоты отдельного пика к сумме высот или

отношение площади одного пика к сумме площадей при умножении на 100 будет характеризовать массовую долю (%) компонента в смеси.

Для идентификации метиловых эфиров жирных кислот (по времени удерживания на хроматограмме) использовался набор стандартных образцов этих эфиров (Sigma Aldrich, США). Хроматографическое исследование проводилось в ОАО «Казанский химический научно-исследовательский институт».

Так как распределение признака в большинстве выборок отличалось от нормального, для характеристики каждой выборки использовались такие показатели как медиана и перцентили (25; 97,5). Для сравнения данных с контрольной группой применяли критерии Данна, предусмотренные для сравнения ранжированных значений (Акберова, 2004).

Результаты и их обсуждение. На рис. 2 представлены результаты определения АК и ДГК в сыворотке крови рожениц.

Представленные на рис.2 результаты свидетельствуют о значимых различиях в содержании АК и ДГК у рожениц контрольной группы и групп сравнения. В контрольной группе в сыворотке крови женщин превалировало содержание ДГК, в то время как в группах сравнения — АК с отчетливой тенденцией к увеличению по мере снижения гестационного возраста, массы тела и нарастанию тяжести состояния.

В табл. 2 представлено изменение соотношения свободной АК и ДГК в плазме у матерей, которое значительно возрастает в зависимости от степени не-

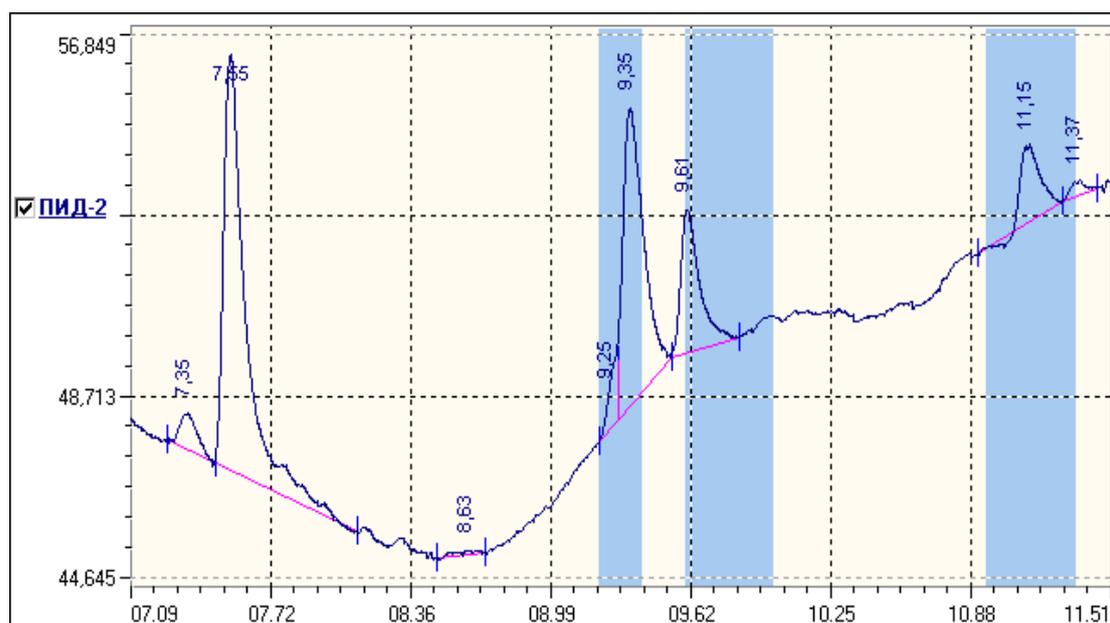


Рис. 1. Хроматограмма метиловых эфиров жирных кислот

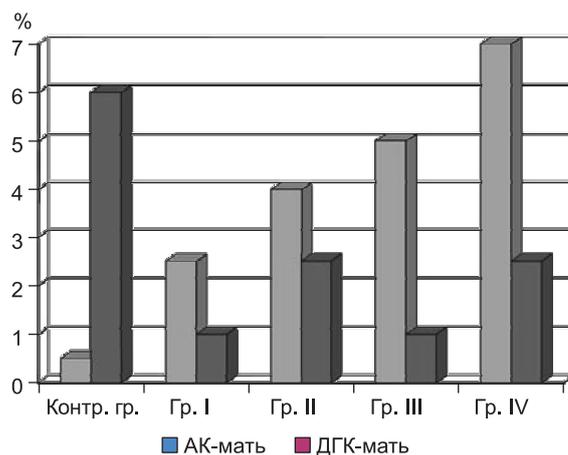


Рис. 2. Свободная АК и ДГК в сыворотке крови рожениц

доношенности ребенка. Максимальное соотношение наблюдается у матерей, родивших на сроке гестации 28—30 нед.

Таблица 2

Соотношение свободной АК и ДГК в плазме крови матерей

Группа	Контроль	A	B	C	E
АК (ω 6)/ДГК(ω 3)	0,07	3,2*	2,1*	6,4*	3,3*

* $p < 0,05$ (достоверность различия с группой контроля).

Можно предположить, что изменение соотношения данных кислот у женщин в период беременности может являться прогностическим признаком преждевременных родов, если данное наблюдение подтвердится на большем объеме выборки.

Результаты определения свободных АК и ДГК у новорожденных (рис. 3) свидетельствуют о достаточно стабильном преобладании АК во всех группах наблюдения, в отличие от показателей свободных АК и ДГК в сыворотке крови рожениц.

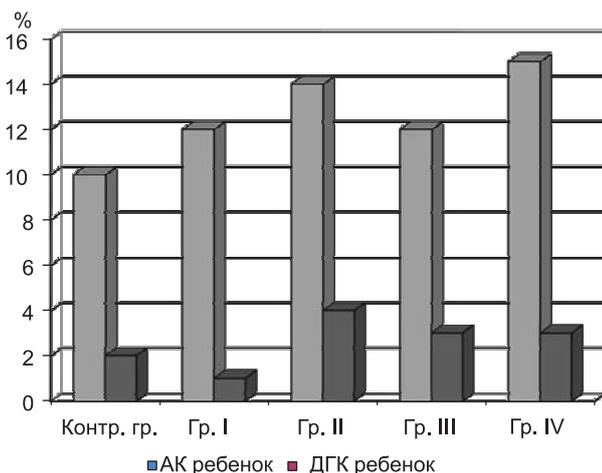


Рис. 3. Свободная АК и ДГК в сыворотке пуповинной крови новорожденных

В табл. 3 представлено соотношение ω-6, с ω-3 жирных кислот у обследованных групп детей. На первой неделе жизни, когда соотношение ЖК определяется их переходом от матери, у недоношенных детей это соотношение значительно ниже чем в контрольной группе, т.е. наблюдается сдвиг в сторону ДГК.

Таблица 3

Соотношение свободной АК и ДГК детей первой и третьей неделе жизни

АК (ω6) ДГК(ω3)	Контроль	A	B	C	E
Дети (1 нед)	15	8,5	3,5*	3,5*	4,4*

* $p < 0,05$ (достоверность различия с группой контроля).

Оценка уровня свободных кислот, поступивших от матери трансплацентарно, представлено в рис. 4, 5.

АК и ДГК поступают ребенку трансплацентарно из организма матери, поступление АК значительно превосходит их синтез из предшественников в тканях плода. Содержание ДГК у доношенных новорожденных регистрировалась в значительно низких цифрах по сравнению с показателями матерей. У недоношенных детей содержание ДГК у новорожденных и их матерей существенно не различались.

Некоторые исследования показывают, что добавление слишком больших количеств ω-3 ДГК в смеси может приводить к недостаточному конвертированию омега-6 кислот (из-за одновременного повышения содержания ω-3), соперничающей с АК (ω-6), результатом чего могут быть замедленный рост, более позднее развитие речи, изменения развития нервной системы в отрицательную сторону. Одновременное добавление в смеси арахидоновой кислоты должно нивелировать этот отрицательный эффект. То есть, при компенсаторном увеличении АК и ДГК в организме ребенка с помощью их введения в составе нутриентов, необходимо соблюдать определенное соотношение (баланс) данных кислот. Косвенным подтверждением данного положения могут служить показатели трансплацентарного транспорта и величины накопления вышеуказанных жирных кислот.

Являясь предшественниками эйкозаноидов, в том числе простагландинов и лейкотриенов (Seyberth et al., 1988), ДЦПНЖК влияют на сопротивляемость организма инфекциям, Особая роль здесь принадлежит обмену АК. Существует два основных пути ее метаболизма — циклоксигеназный и липоксигеназный. Циклоксигеназный путь метаболизма АК приводит к образованию простагландинов, простаглицина и тромбксана А₂, липоксигеназный — к образованию лейкотриенов. При достаточном поступлении в организм незаменимых полиненасыщенных кислот синтезируются те группы ПГ, которые уменьшают вязкость крови, снимают болевой

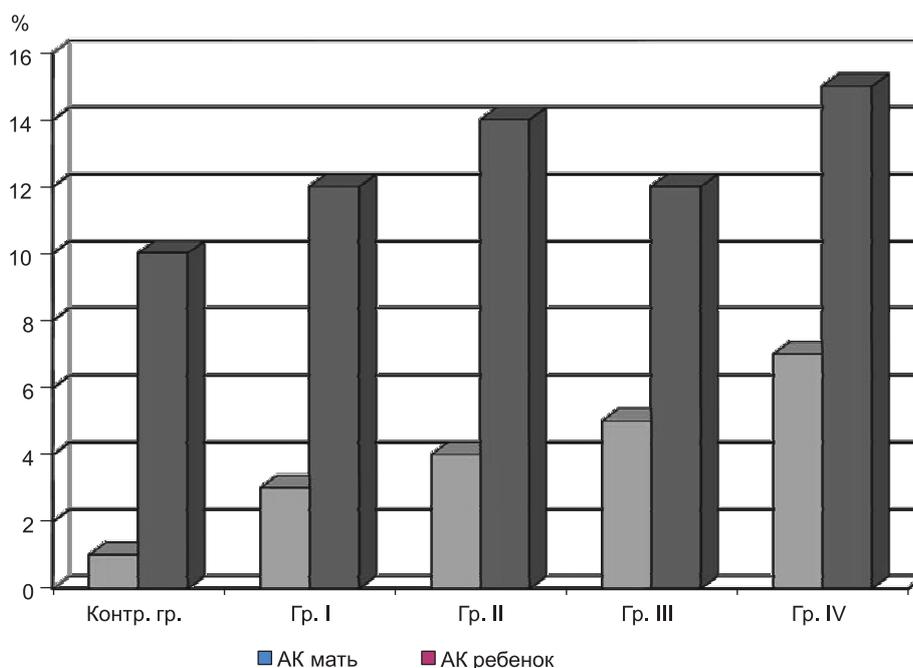


Рис. 4. Свободная АК в сыворотке пуповинной крови новорожденных и их матерей

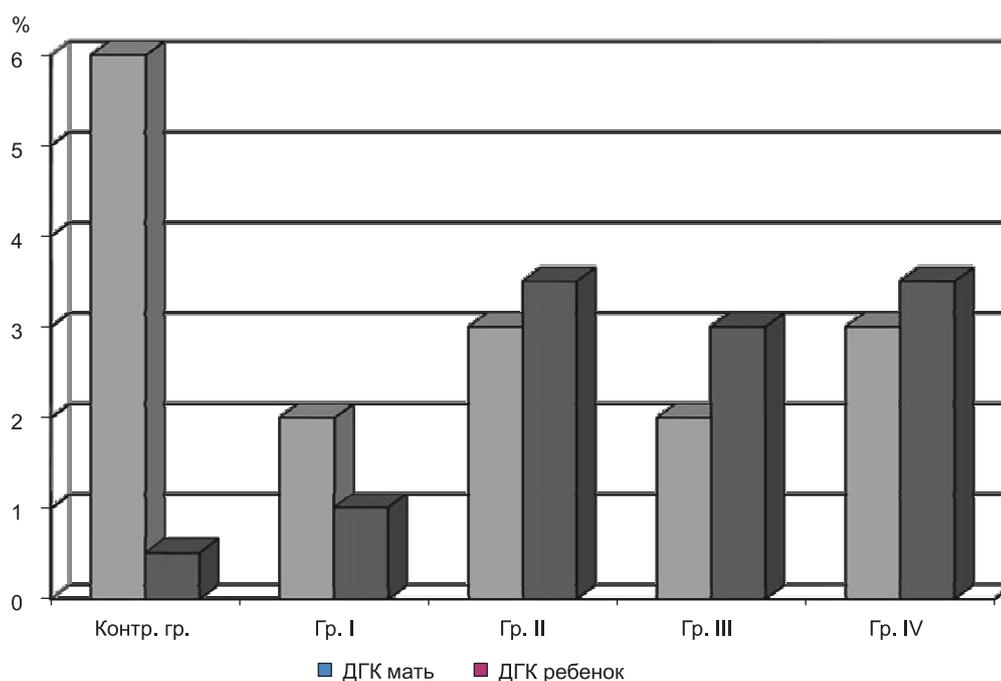


Рис. 5. Свободная ДГК в сыворотке пуповинной крови новорожденных и их матерей

синдром, способствуют уменьшению воспалительных реакций в организме, снижают тонус сосудов. При дефиците и/или дисбалансе ДЦПНЖК синтез ПГ видоизменяется, происходит накопление совершенно других классов, действие которых противоположно вышеперечисленным [Field *et al.*, 2001].

Дальнейшее исследование уровня свободных жирных кислот может позволить разработать терапию для своевременной коррекции перинатальной патологии, предотвращая гибель клеток и улучшая показатели здоровья в последующие периоды жизни новорожденных группы риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акберова, Н.И. Сравнение данных. Непараметрические критерии значимости / Н.И. Акберова // Методическое руководство и сборник задач к практическим занятиям по курсу «Математические методы в биохимии». — 2004.
2. Auestad, N. Visual Acuity, RBC Fatty Acids and Growth in Term Infants Fed Formulas With and Without Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid (LCP) / N. Auestad, M.B. Montalto, R.E. Wheeler // Fed. Res. — 1995. — Vol. 37. — P.302.
3. Dutta-Roy, A.K. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta / A.K. Dutta-Roy // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71. — P.315—322.

4. Field, C.J. Polyunsaturated fatty acids and T-cell function: implication for the neonate / C.J. Field, M.T. Clandinin, J.E. Van Aerde // *Lipids*. — 2001.
5. Innis, S.M. Essential fatty acid metabolism in infants / S.M. Innis, N. Hrboticky, K.D. Foote // *Nutrition*. — 1989. — Vol. 4. — P.256—258.
6. Innis, S.M. Development of Visual Acuity in Relation to Plasma and Erythrocyte co-6 and co-3 Fatty Acids in Healthy Term Gestation Infants / S.M. Innis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 60. — P.347—352.
7. Neuringer, M. Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results and implication / M. Neuringer // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 71. — P.256—267.
8. Seyberth, H.W. The role of eicosanoids in paediatrics / H.W. Seyberth, P.G. Kuhl // *Eur. J. Paediatr.* — 1988. — Vol. 147. — P.341—349.
9. Spector, A.A. Membrane lipid composition and cellular function / A.A. Spector, M.A. Yorek // *J. Lipid. Res.* — 1985. — Vol. 26. — P.1015—1035.

© А.Х. Измайлова, Д.Х. Шакирова, А.Г. Измайлов 2013

УДК 547.853

ПРЕПАРАТЫ ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

АИДА ХАБИЛЕВНА ИЗМАЙЛОВА, зав. ООМГД и ПОУ 2 п/о ГАУЗ «Городская детская больница № 1» г. Казани, e-mail: aidahabilevna@mail.ru

ДИЛЯРА ХАБИЛЕВНА ШАКИРОВА, докт. фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dhabilevna@mail.ru

АЛЕКСАНДР ГЕННАДЬЕВИЧ ИЗМАЙЛОВ, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: izmailov_alex@mail.ru

Реферат. В обзоре литературы представлен анализ публикаций, посвященных исследованиям по применению препаратов пиримидинового ряда в эксперименте и в клинике. Полученные результаты свидетельствуют о широком спектре действия данного класса лекарственных средств, основными из которых являются стимулирующая регенераторных процессов, иммуностропное и противовоспалительное действия. В настоящее время среди препаратов пиримидинового ряда наименее токсичным является ксимедон, разработанный казанскими специалистами.

Ключевые слова: пиримидиновые производные, ксимедон, метилурацил, оксиметилурацил, противовоспалительное, антиоксидантное и иммуностимулирующее действия.

MEDICINES OF PYRIMIDINE'S ROW IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCHES

AIDA H. IZMAYLOVA, DILYARA H. SHAKIROVA, ALEXANDER G. IZMAYLOV

Abstract. In the review of literature there is the analysis of the publications devoted to researches on application of medicines of a pyrimidine's row in experiments and clinic. The received results testify to a wide range of action of this class of medicines, the basic ones are stimulation of regenerative processes, immunotropic and anti-inflammatory actions. Now among preparations of the pyrimidine's row there is Xymedon, developed by the experts in Kazan.

Key words: pyrimidine's derivatives, Xymedon, methyluracilum, oxymethyluracilum, anti-inflammatory, antioxidant and immunostimulating actions.

Основной вклад в изучении производных пиримидина принадлежит Н.В. Лазареву. Более 60 лет назад он первым пришел к мысли о необходимости изыскания средств, для ускорения процессов регенерации. В 1946 г. Р.С. Карлинской под руководством Н.В. Хромова — Борисова был синтезирован первый производный пиримидина — метилурацил. Позднее был получен другой представитель препаратов данной группы — пентоксил. Метилурацил и пентоксил стали с успехом применять в качестве стимуляторов репаративной регенерации. В 1970 г. Н.В. Лазарев скажет, что «усиленная регенерация требует в качестве основы повышенного уровня синтетических процессов, синтез нуклеиновых кислот и белков. Иначе говоря, тот, кто имеет и находит стимуляторы регенерации, неизбежно находит нечто большее, еще более значительное» [13, 14, 17, 22].

Обнаруженное в 1954—1958 г. И.К. Черненко своим свойство метилурацила и пентоксила повышать фагоцитарную активность лейкоцитов, создало перспективы расширения терапевтического применения данных

препаратов [14]. Ю.Н. Токарев в 1952 г. обозначил 1,3,4-триметилурацил, пентоксил, метилурацил и цитозин в качестве наиболее активных стимуляторов фагоцитарной активности лейкоцитов после изучения 22 производных пиримидина *in vitro* и *in vivo*. Результаты исследований С.А. Филиппова в 1954 и 1961 гг. показали, что производные пиримидина не только повышают фагоцитарную способность лейкоцитов крови, но и повышают фагоцитирующую способность макрофагов. Д.Н. Лазаревой и соавт. (1963) было установлено, что наибольшей активностью на поглотительную способность обладает суперацил. А.И. Брауде (1966) и Н.К. Джемухарадзе (1969) обнаружили способность метилурацила стимулировать поглотительную и переваривающую способность легочных макрофагов. Р.Ф. Мухаметрахимовой (1967) было доказано, что пентоксил и метилурацил повышают фагоцитарную активность лейкоцитов у больных брюшным тифом в комплексе с левомецетином, а К.А. Шапошникова (1967) обосновала этот факт у больных с деструктив-