

УДК 618.381:[616.24:612.273.2]:612.398–053.31

О.А.Лебедько, С.С.Тимошин, О.Е.Гусева, С.Ю.Крыжановская

ВЛИЯНИЕ СЕДАТИНА НА ПОСТГИПОКСИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЕ НОВОРОЖДЕННЫХ БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

*Хабаровский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства,
Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск*

РЕЗЮМЕ

Состояние пренатальной гипоксии у новорожденных крыс моделировали ежедневным 4-х часовым пребыванием самок-крыс в барокамере СБК-49 (высота 9000 м), с 14-й по 19-й день беременности. Введение седатина (в/брюшинно, в дозе 100 мкг/кг, ежедневно, с 2 по 6 сутки постнатального развития) нивелировало постгипоксические нарушения биогенеза активных кислородных метаболитов и синтеза ДНК в кардиореспираторной системе новорожденных белых крыс.

Ключевые слова: кардиореспираторная система, гипоксия, седатин, крысы.

SUMMARY

O.A. Lebedko, S.S. Timoshin, O.E. Guseva,
S.J. Kryzhanovskaya

THE INFLUENCE OF SEDATIN ON POST- HYPOXIC ALTERATIONS OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM OF NEWBORN WHITE RATS AS A RESULT OF PRENATAL HYPOXIA

The state of newborn rats prenatal hypoxia was defined by daily 4-hour exposure of female rats to high altitude (the height is 9000 m) from the 14-th to 19-th days of pregnancy. Intraperitoneal administration of sedatin (100 mkg/kg from the 2-nd to 6-th day of postnatal life) has had a potentially high effect on correction of post-hypoxic alterations of biogenesis active metabolites of oxygen and DNA synthesis in cardiorespiratory system of newborn white rats.

Key words: cardiorespiratory system, hypoxia, sedatin, rats.

Ведущим фактором риска формирования кардио- и пневмопатий новорожденных является нарушение кислородного обеспечения эмбриогенеза по гипоксическому типу [4, 6]. Существенным звеном патогенеза постгипоксических нарушений считаются изменения биогенеза активных кислородных метаболитов (АКМ) и процессов синтеза ДНК [5, 7, 8], активность которого представляет собой один из основных показателей тканевого гомеостаза. Синтетический аналог эндогенного опиоидного пептида дерморфина – седатин является смешанным агонистом периферических δ -/?- рецепторов. В предыдущих исследованиях нами было показано, что на ранних этапах онтогенеза активация δ - и ?- звеньев эндогенной опиоидной системы повышает антиоксидантную антирадикальную защиту организма и модулирует ДНК-синтетическую активность некоторых клеточных популяций [3]. Цель настоящей работы: исследовать влияние седа-

тина на биогенез АКМ и синтез ДНК в кардиореспираторной системе новорожденных крыс, перенесших пренатальную гипоксию.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на 182 новорожденных белых крысах. Крысы 1 группы – с нормальным кислородным обеспечением пренатального периода, получали седатин с 2 по 6 сутки постнатального развития, в режиме ежедневного в/брюшинного введения, в дозе 100 мкг/кг. Крысы 2 группы – перенесшие пренатальную гипоксию. Состояние гипоксии моделировали ежедневным 4-часовым пребыванием самок-крыс в барокамере СБК-49 (высота 9000 м), с 14-й по 19-й день беременности. Крысы 3 группы – перенесшие пренатальную гипоксию и получившие седатин в выше обозначенном режиме. Животным 4 группы – группы «контроль» в аналогичном режиме инъектировали изотонический раствор NaCl. Крыс декапитировали через 24 часа после заключительного воздействия (на 7 сутки постнатального развития).

Для интегральной оценки процессов биогенеза АКМ гомогенизированных тканей легких и миокарда использовали метод хемилюминесценции (ХЛ). Регистрацию ХЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS 50B «PERKIN ELMER». Спонтанную и индуцированную Fe^{2+} ХЛ исследовали по методу [2]. Определяли: светосумму за 1 мин. спонтанной ХЛ (Ssp), величина которой коррелирует с интенсивностью генерации АКМ; максимум быстрой вспышки (h) индуцированной ХЛ, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов, светосумму (Sind-1) за 2 мин. после "быстрой" вспышки, отражающую скорость накопления перекисных радикалов липидной природы. Кинетику ХЛ, инициированную H_2O_2 в присутствии люминола анализировали по двум параметрам [1]: максимуму свечения (H), указывающему на потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению, и светосумме за 2 мин. ХМЛ (Sind-2), величина которой свидетельствует об активности антиоксидантной антирадикальной защиты. Интенсивность ХЛ, измеренную в милливольтгах, рассчитывали на 1 мг влажной ткани, выражали в относительных единицах.

Процессы синтеза ДНК исследовали методом радиоавтографии. H^3 -тимидин вводили новорожденным крысам в/брюшинно, за 1 час до декапитации из расчета 1 мкКюри на 1 г массы (уд. активность 84 Кюри/моль). Радиоавтографы готовили по стандартной методике. Подсчитывали количество клеток, находящихся в S-периоде (индекс меченых ядер – ИМЯ, %) в эпителиоцитах и гладких миоцитах трахеи, а также в клетках субэндокардиальных слоев миокарда левого и правого желудочков.

Влияние седатина на показатели ХЛ гомогенатов миокарда и легких новорожденных белых крыс, подвергнутых пренатальной гипоксии (в отн. ед.)

Показатели		Ssp	Индекс ХЛ (Fe ²⁺)		Индекс ХЛ (люминол-H ₂ O ₂)	
			h	Sind-1	H	Sind-2
Контроль	Миокард	1,58±0,09	1,39±0,09	3,42±0,25	4,72±0,28	8,01±0,63
	Легкие	1,44±0,08	1,32±0,10	3,27±0,21	4,63±0,25	8,27±0,65
Гипоксия	Миокард	3,04±0,21*	2,88±0,17*	7,80±0,53*	14,05±1,24*	18,49±1,00*
	Легкие	2,86±0,15*	2,83±0,15*	7,12±0,43*	12,56±1,11*	17,14±1,15*
Седатин	Миокард	1,42±0,07	0,90±0,07*	2,81±0,14*	4,93±0,35	8,37±0,68
	Легкие	1,49±0,06	0,82±0,05*	2,55±0,12*	4,87±0,20	6,42±0,62*
Гипоксия + седатин	Миокард	1,83±0,10	1,52±0,06	4,79±0,28	5,05±0,33	9,52±0,75
	Легкие	1,57±0,09	1,25±0,06	5,12±0,34*	4,91±0,28	9,44±0,70

Примечание: * – p<0,05 по отношению к группе "контроль".

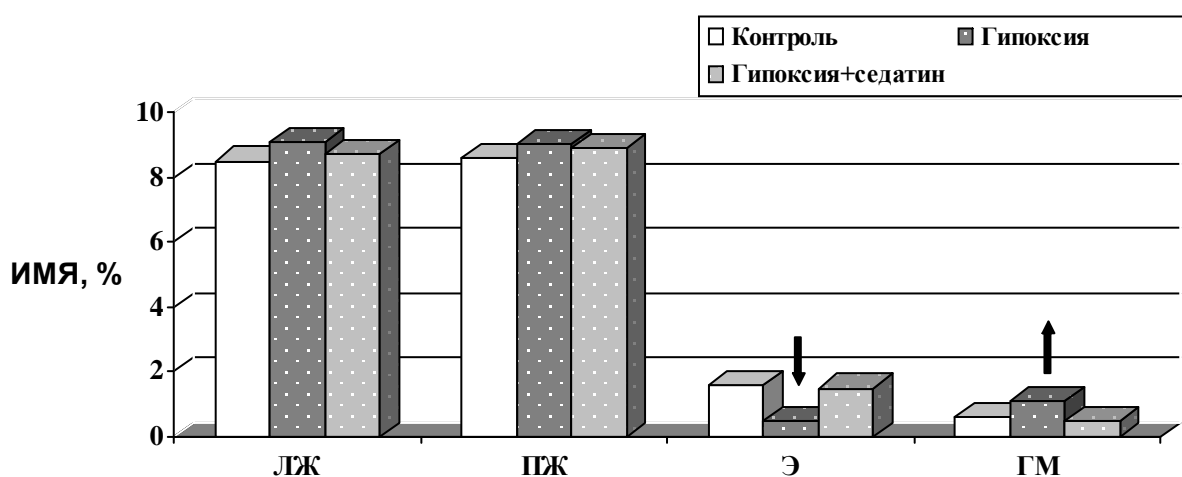


Рис. Влияние седатина на индекс меченых ядер (ИМЯ) в миокарде левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков, в эпителиоцитах (Э) и гладких миоцитах (ГМ) трахеи новорожденных белых крыс, подвергнутых пренатальной гипоксии.

Примечание: ↑↓ – p<0,05 в сравнении с показателями контроля.

Полученные данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ ХЛ показателей (табл.) продемонстрировал, что в легких и миокарде новорожденных крыс, перенесших пренатальную гипоксию, наблюдалось увеличение продукции АКМ: величина Ssp возросла в 2,0 и 1,9 раза, соответственно. Активизировалось перекисное окисление липидов: увеличилась концентрация гидроперекисей липидов (амплитуда h возросла в 2,1 и 2,0 раза, соответственно) и ускорилось образование перекисных радикалов (величина Sind-1 возросла в 2,2 и 2,3 раза, соответственно). Выявленные нарушения АКМ-статуса обусловлены ослаблением антиоксидантной антирадикальной защиты (величина Sind-2 возросла в 2,1 и 2,3 раза, соответственно) и снижением перекисной резистентности (амплитуда H увеличилась в 2,7 и 3,0 раза, соответственно). Подобная динамика процессинга АКМ свиде-

тельствует о формировании оксидативного стресса на органном уровне.

Следует отметить, что данные нарушения были выявлены у 7-суточных животных, то есть спустя 10 суток после заключительного гипобарического воздействия. Таким образом, повреждающее действие пренатальной гипоксии не только не заканчивается после прекращения кислородной депривации, а скорее «дает старт» изменениям биогенеза АКМ, которые продолжают разворачиваться еще длительный период.

Аналогичным образом пренатальное гипоксическое воздействие индуцировало постнатальные морфогенетические нарушения, о чем свидетельствуют разнонаправленные изменения величин ИМЯ в эпителиально – гладкомышечном компартменте трахеи (снижение в 3,0 раза – в эпителиоцитах, увеличение в 1,8 раза – в гладких миоцитах). Показатели ИМЯ миокарда достоверных отличий от контрольных не имели (рис.). Полученные нами результаты соответ-

ствуют данным литературы, свидетельствующим о том, что повреждающее действие внутриутробной гипоксии наиболее выражено (наряду с центральной нервной системой) и в отношении органов дыхания. Данный эффект обусловлен особенностями становления структурно-метаболического гомеостаза, а также функционирования респираторной системы на раннем этапе онтогенеза, в том числе переходом плода от «жидкостного» дыхания к «воздушному» [5, 6].

Введение седатина крысам с нормальным кислородным обеспечением пренатального периода активизировало антиоксидантную антирадикальную защиту в легких (величина Sind-2 уменьшилась в 1,3 раза), что сопровождалось снижением содержания гидроперекисей липидов (h) в 1,4 раза и замедлением процессов образования перекисных радикалов (Sind-1) в 1,3 раза. В миокарде изменения касались концентрации гидроперекисей липидов (амплитуда h снизилась в 1,5 раза) и уровня накопления перекисных радикалов (величина Sind-1 уменьшилась в 1,2 раза).

Антиоксидантный антирадикальный эффект седатина проявился и при введении животным, перенесшим пренатальную гипоксию. За исключением процесса образования перекисных радикалов в легких (Sind-1), седатин нивелировал все прочие постгипоксические нарушения биогенеза АКМ – величины исследуемых ХЛ-показателей гомогенатов легких и миокарда не имели достоверных отличий от контрольных (табл.).

Нормализация биогенеза АКМ у животных, подвергнутых пренатальной гипоксии и получавших седатин, сопровождалась коррекцией нарушений процессов синтеза ДНК; величины ИМЯ исследуемых клеточных популяций не отличались от аналогичных показателей в контроле (рис.).

Полученные данные о корригирующем эффекте седатина в отношении процессов биогенеза АКМ и

синтеза ДНК в кардиореспираторной системе новорожденных крыс, перенесших пренатальную гипоксию, могут служить экспериментальным обоснованием перспективности применения данного препарата в неонатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма [Текст]/А.В.Арутюнян, Е.Е.Дубинина, Н.Н.Зыбина.-СПб.: Наука, 2000-156 с.
2. Свободные радикалы в живых системах [Текст]/Владимиров Ю.А. [и др.]/ВИНИТИ АН СССР: Итоги науки и техники. Серия биофизика.-1991.-Т.29.-147 с.
3. Коррекция даларгином нарушений процессов синтеза ДНК и свободнорадикального окисления, индуцированных L-NAME, в органах дыхания новорожденных белых крыс [Текст]/О.А.Лебедько, С.С.Тимошин//Бюлл. эксперим. биол. и мед.-2002.-Т.133, №5.-С.501-503.
4. Deaths: leading causes for 2002 [Text]/R.N.Anderson, B.L.Smith//Natl. Vital. Stat. Rep.-2005.-Vol.53, №17.-P.1-89.
5. Mechanisms of cell protection by adaptation to chronic and acute hypoxia: molecular biology and clinical practice neonatology [Text]/Corbucci G.G. [et al.]/Minerva Anesthesiol.-2005.-Vol. 71, №11.-P.727-740.
6. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances [Text]/E.Cutz, H.Yeger, J.Pan//Pediatr Dev Pathol.-2007.-Vol.10, №6.-P.419-435.
7. Sequence-specific oxidative base modifications in hypoxia-inducible genes [Text]/Pastukh V. [et al.]/Free Radic. Biol. Med.-2007.-Vol.43, №12.-P.1616-1626.
8. Oxidants in signal transduction: impact on DNA integrity and gene expression [Text]/Ziel K.A. [et al.]/FASEB J.-2005.-Vol.19, №3.-P.387-394.

Поступила 22.10.2008

УДК 618.2:611-.013.84/.85: 612. 13

И.Н.Гориков

ИЗМЕНЕНИЕ MORFOMETРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА ВОРСИН ХОРИОНА В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

Изучены морфометрические параметры кровеносных сосудов ворсин хориона на 9-11, 20-24 и 38-40 неделях гестации у женщин с нормальной беременностью. Установлено, что в процессе формирования провизорного органа возрастает удельный объем сосудов в ворсинах различного калибра. На этом фоне регистрируется снижение удельного объема эпителиальной выстилки и

стромы. Интенсификация васкуляризации ворсин подтверждается ростом субэпителиальных сосудов и капилляров, формирующих синцитиокапиллярные мембраны, обеспечивающие интенсификацию кровотока в системе «мать-плод». Установленная нами наиболее выраженная отрицательная корреляционная связь между удельным объемом эпителия и кровеносных сосудов терминальных ворсин на 20-24 неделях гестации, отражает первостепенную значимость истончения