

СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ПАРЕНХІМАТОЗНІЙ ДИХАЛЬНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТЛІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

О.Г. Буряк¹, Ю.Б. Ященко²

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Реферат

У клінічному дослідженні серед 84 новонароджених з дихальною недостатністю проведено вивчення стану антиоксидантної системи при оксидативному стресі в конденсаті повітря, що видихається. Встановлено збільшення рівня показників ферментної ланки антиоксидантного захисту в легневих експіратах, а також визначені основні чинники агресії, які сприяють надмірній активації антирадикального захисту на рівні аерогема-тичного бар'єру в новонароджених із паренхіматозною дихальною недостатністю.

Ключові слова: новонароджені, дихальна недостатність, антиоксидантний захист, легневі експірати, чинники агресії

Abstract

THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN RESPIRATORY FAILURE IN THE PRESENCE OF OXIDATIVE STRESS IN CRITICALLY ILL NEWBORNS

O.G. BURIYAK¹, Yu.B. YASHCHENKO²

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

² The P.L. Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education in Kiev

The state of the antioxidant system in the presence of oxidative stress was studied in 84 newborns with respiratory failure. Increased levels of enzymatic chain indices related to antioxidant defence were found in the expired air. Furthermore, the primary factors promoting excessive activation of the air-blood barrier in newborns with parenchymatous respiratory failure were also elevated.

Key words: newborns, respiratory failure, antioxidant defence, expired air, aggressive factors

Вступ

Основну роль у захисті клітин від утворення вільних радикалів відіграє багаторівнева антиоксидантна система, яка є сукупністю неферментних і ферментних факторів, що діють через фізіологічні та біохімічні механізми. Між процесами пероксидації і активністю антиоксидантної системи (АОС) існує рівновага, яка може порушуватися при гіперпродукції вільних радикалів [4, 7].

До ферментних компонентів біоантиок-

сидантного комплексу належать глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза і каталаза. Ці ферменти каталізують реакції знешкодження активних форм кисню (АФК), тобто сильних окисників. Одним із важливих ланцюгів антиоксидантної системи є система глутатіонредуктаза/глутатіонпероксидаза, яка забезпечує детоксикацію ліпопероксидів і перекису водню за рахунок відновленого глутатіону [1]. Субстратом супероксиддисмутази є супероксиданіон, який під дією ферменту перетворюється на менш сильний окисник - перекис водню, який в свою чергу є субстратом каталази, яка відновлює перекис до води. Отож, за участю каталази відбувається пряме знешкодження АФК, що запобігає ушкодженню ними тканин організму [6].

Мета - дослідити стан антиоксидантного захисту у новонароджених при окисному стресі та визначити чинники агресії активації антирадикального захисту для профілактики виникнення паренхіматозного ушкодження при дихальній недостатності у зазначеній категорії дітей.

Матеріал і методи

До I групи увійшли 34 новонароджених з тяжкою дихальною недостатністю без рентгенологічного підтвердження паренхіматозного ушкодження. II групу (50 дітей) склали новонароджені з тяжкою гіпоксемією, яка погано контролювалася навіть високими дотаціями кисню, та підтвердженням рентгенологічно легневим ушкодженням легень.

При проведенні дослідження антиоксидантного захисту застосовували конденсат повітря, що видихається (КПВ), оскільки біологічні молекули, які формуються при випаровуванні рідини, потрапляють безпосередньо з бронхіального і альвеолярного аерозолів і належать до ендотеліальної вистилки. Легневі експірати збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легень (на видиху).

Таблиця 1

Показники антиоксидантного захисту в новонароджених із дихальною недостатністю

Групи порівняння	Показники		
	Каталаза (мкмоль/хв·мг білка)	СОД (Од/хв·мг білка)	ГПО (G-SH/хв·мг білка)
I група (n=34)	14,42±0,82	7,29±0,77	0,051±0,004
II група (n=50)	27,61±2,17	11,38±1,10	0,069±0,005
p	p<0,001	p<0,01	p<0,01

Оцінку стану антиоксидантного захисту проводили за визначенням каталази, супероксиддисмутази (СОД) та глутатіонпероксидази (ГПО) в легеневих експіратах [3, 5, 8].

Результати й обговорення

За результатами наших досліджень, у новонароджених першої і другої групи відмічено активацію ферментної ланки антиоксидантної системи, що вказує на активацію антиоксидантного захисту у новонароджених. Проте, у новонароджених II групи спостерігалася більш підвищена активність антирадикального захисту порівняно з новонародженими, які сформували I групу. Це підтверджується результатами дослідження рівнів в КПВ каталази, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази (табл. 1).

Таким чином, у новонароджених при критичних станах із розвитком паренхіматозної дихальної недостатності відбувається надмірна активація ферментної ланки антиоксидантної системи, що є адекватною відповіддю на надлишкове утворення продуктів пероксидації при дихальному дистресі.

Аналізуючи дані досліджень нами встановлено достовірний корелятивний зв'язок між показниками глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази ($r=0,375$, $p=0,006$), що вказує на

загальну активацію всіх ланок АОС при надмірній генерації АФК та як наслідок активації прооксидантної системи.

Із метою узагальнення отриманих результатів нами проведено багатофакторний аналіз показників легеневого гомеостазу за даними дослідження конденсату повітря, що видихається методом головних компонентів. Розрахунок проводився на показник активності ферментної ланки антиоксидантного захисту - рівень каталази в легеневих експіратах (табл. 2).

В умовах дефіциту кисню в організмі відбувається перехід на нітратно/нітритне дихання. Першими починають реагувати білки, різке збільшення вмісту яких забезпечує захисну реакцію. При цьому відновлювати іони NO_2^- в NO^- можуть лише відновлені форми білків. Таким чином, NO^- виступає як регулятор і обмежувач окисних реакцій та активним органічним радикалом, який саме і призводить до обриву ланцюгів вільнорадикального окиснення. Поряд з активацією нітритредуктазною активністю при посиленні вироблення активованих кисневих радикалів індукується синтез ферментних антиоксидантів (СОД, каталаза, ГПО) [9, 10].

Цю теорію підтверджують отримані результати власних досліджень. Негативні кореляційні зв'язки між показниками рівня метаболітів

Таблиця 2

Показники факторних навантажень головних компонентів аналізу
(розрахунок на показник рівня каталази)

Показники	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Метаболіти монооксиду нітрогену	0,109542	0,031089	-0,16633	0,77724*
Білкові карбоніли нейтрального характеру	-0,9292*	0,259678	0,033895	-0,20414
Білкові карбоніли основного характеру	-0,8650*	0,06943	0,190014	0,095835
Спонтанний НСТ-тест	0,323287	-0,26137	-0,8514*	0,019363
Стимульований НСТ-тест	0,180579	-0,0868	-0,8333*	0,095467
Глутатіонпероксидаза	-0,26365	0,88504*	-0,08655	0,000975
Супероксиддисмутаза	0,312414	0,79310*	0,198478	0,012054
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині	0,86548*	0,269343	-0,0726	0,374236
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині	0,84595*	0,21153	-0,25154	0,379766
FiO_2	-0,07866	0,80961*	0,283177	-0,21113
Каталаза	-0,40301	0,292182	0,163985	-0,58464

* - відмічені навантаження більш, ніж 0,7000

монооксиду нітрогену та каталази в легеневих експіратах можна виділити окремим чинником активації антиоксидантної системи у новонароджених при оксидативному стресі. Від'ємне значення факторного навантаження показника вмісту метаболітів монооксиду нітрогену в КПВ порівняно із показником активності антиоксидантного захисту на тлі абсолютного збільшення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену в КПВ свідчить про залучення монооксиду нітрогену в процеси пероксидації у вигляді пероксинітриду.

В умовах тривалої гіпоксії розхід антиоксидантів, які взаємодіють з органічними радикалами і блокують ланцюгові окисні процеси, підвищує їх біосинтез, що призводить до виснаження антирадикальної активності. Водночас, зберігається здатність до підвищення антиоксидантного захисту за рахунок ферментних антиоксидантів. Проте, у тих випадках, коли дитина народжується в асфіксії і піддається реанімаційним заходам з дотацією вивкових концентрацій кисню, посилення антиоксидантного захисту є недостатнім для стримання процесів активації пероксидного окиснення [2]. Отримані нами результати власних досліджень підтверджують дане припущення, а саме наявність однолінійного факторного зв'язку між показником активності ферментної ланки антиоксидантної системи та показником насичення киснем суміші, яка вдихається дитиною. Таким чином, надмірну концентрацію кисню у вдихуваній суміші (FiO2) можна виділити в окремий фактор активації антиоксидантної системи у новонароджених на тлі зростання загального окисного потенціалу (оксидативному стресі).

Отже, активація антиоксидантного захисту у новонароджених, які перенесли гіпоксію (один з чинників активації антиоксидантної системи) і отримували надмірні концентрації кисню виникає в результаті порушення балансу "про-оксиданти-антиоксиданти" в сторону переважання перших.

Аналізуючи результати багатофакторного аналізу показників активації ферментної ланки антиоксидантної системи у новонароджених при дихальних розладах, розвиток надмірної активації антиоксидантної системи можна зобразити схематично (рис. 1).



Рис. 1

Модель надмірної активації антиоксидантного захисту у новонароджених при оксидативному стресі

Таким чином, надмірна активність про-оксидантної системи на рівні альвеолокапілярного простору в новонароджених з дихальними розладами при критичних станах призводить до зростання ферментної активності АОС в легеневій тканині.

Висновки

1. У новонароджених із паренхіматозною дихальною недостатністю спостерігається посилення антиоксидантного захисту.
2. За умови окисного стресу запускається повний каскад ферментної ланки антиоксидантного захисту в новонароджених із дихальною недостатністю легеневого походження (корелятивний зв'язок між показниками ГПО та СОД ($r=0,375$, $p=0,006$)).
3. Чинниками агресії надмірної активації антирадикального захисту в новонароджених із паренхіматозною дихальною недостатністю є: тяжке порушення адаптації дитини після народження, активація нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові, надмірний синтез метаболітів монооксиду нітрогену.
4. Застосування високих концентрацій кисню під час проведення реанімаційних заходів сприяє істотному посиленню активності системи антиоксидантного захисту.

Література

1. Активность глутатионовой антиоксидантной системы при гипертиреозе и при действии мелатонина / С.С. Попов, А.Н. Пашков, Т.Н. Попова [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2008. - Т. 54, № 3. - С. 47-50.
2. Интенсивность свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантной системы у новорожденных детей, развивавшихся в условиях хронической плацентарной недостаточности / И.И. Евсюкова, А.В. Арутюнян, О.В. Ковалевская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2007. - Т. LVI, № 3. - С. 50-55.
3. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.
4. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных острым миелобластным лейкозом с токсическим поражением печени / Г.З. Кузиева, Н.М. Холматова, Л.И. Шевченко [и др.] // Лікарська справа. Врачебное дело. - 2009. - № 1-2. - С. 55-58.
5. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / [В.М. Магальяс, А.О. Міхєєв, Ю.С. Роговий [та ін.]. - Чернівці : Рута, 2001. - 42 с.
6. Труфанов С.Ю. Активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний пародонтит, сполучений з хронічною патологією гепатобіліарної системи / С.Ю. Труфанов // Український медичний альманах. - 2009. - Т. 12, № 1. - С. 184-186.
7. Тучак О.І. Зміни вільнорадикального окиснення ліпідів, активності антиоксидантної системи, вмісту оксиду азоту при йододефіцитному гіпотиреозі / О.І. Тучак, Н.М. Воронич-Семченко // Фізіологічний журнал. - 2008. - Т. 54, № 1. - С. 54-57.
8. Чевари С. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. - 1985. - № 11. - С. 678-681.
9. Allosteric regulation and temperature dependence of oxygen binding in human neuroglobin and cytoglobin / A. Fago, C. Hundahl, S. Dewilde [et al.] // Biol. Chem. - 2004. - Vol. 279, № 43. - P. 44417-44426.
10. Roesner A. Hypoxia induces a complex response of globin expression in zebrafish / A. Roesner, T. Hankeln, T. Burmester // J. Experim. Biology. - 2006. - Vol. 209. - P. 2129-2137.