

Л. І. Шевченко, М. Л. Тараховський

Стан деяких стреслімітуючих і стресреалізуючих ланок адаптації у новонароджених кролів з експериментальною хронічною гіпоксією плода

Моделирование хронической внутриутробной гипоксии плода осуществляли по разработанному в лаборатории физиологии и экспериментальной медицины НИИ ПАГ методу, путем дозированного сужения основных венозных стволов, которые отходят от рогов матки, у крольчих на 14-15-е сутки беременности. Результаты исследований подтверждают полученные ранее в клинических условиях данные о повреждении антистрессорных механизмов защиты при хронической внутриутробной гипоксии плода. Видимо, эти нарушения являются существенным патогенетическим звеном, ответственным за отставание крольчат в физическом развитии, и, особенно, за их летальность.

Вступ

У механізмах адаптації новонароджених до гіпоксії значне місце належить змінам, які виникають при хронічному кисневому дефіциті плода внаслідок інтранатальної та антенатальної гіпоксії [1, 2]. В останні роки все більше уваги приділяється ролі стресорних порушень, які призводять до хронічної гіпоксії [3, 4]. При цьому важливу роль відіграють зрушення в системі стресреалізуючих і стреслімітуючих ланок адаптації до стресу [3, 10-13], що і зумовило проведення експериментальних досліджень, які полягають у вивченні особливостей адаптаційно-приспосувальних реакцій новонароджених тварин на моделі хронічної утробної гіпоксії плода.

Методика

Моделювання хронічної утробної гіпоксії плода здійснювали дозованим звуженням основних венозних стовбурів, які відтікають від рогів матки [8]. Дослідження проводили на 40 статевозрілих самках кролів масою 3000-3500 г зі строками вагітності 29-30 діб. Тварин розподілили на дві групи: I – інтактні вагітні кролиці (контроль); II – кролиці з експериментальною хронічною утробною гіпоксією (дослідна група).

Вивчали показники фізичного розвитку новонароджених кроленят за строками відкриття очей, відлипання вух, слідкували за появою пуху та виповзанням з гнізда, вимірювали довжину тіла та масу.

Про зміни в метаболічній адаптації та про наявність гіпоксії судили за показниками кислотно-основного стану (КОС) на автоматичному газоаналізаторі AVL-965 (Австрія). Оцінювали стан системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи захисту (АОСЗ). Визначили концентрацію малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методикою Stoks у модифікації Стальної та Гаришвілі [6], гідроперекиси ліпідів

© Л. І. Шевченко, М. Л. Тараховський, 1999

(ГПЛ) – за методом Романової і Стальної [5], вміст вільного токоферолу (VitE) – за методикою Вієгу у модифікації Миснік і Найцерцик [4], а також активність ферментів антиоксидантної системи: активність глутатіонпероксидази (ГП), за методикою Olinescu, Nita [17], концентрацію відновленого глутатіону – за методикою Elman [12] у модифікації Beutler зі співавт. [11]. Вміст кортизолу визначали за допомогою стандартних радіоімунологічних наборів Інституту біоорганічної хімії АН Білорусії, а концентрацію простагландину E₂ – наборів «Prostaglandin E₂ (ЗН) RIA KIT» фірми «Setagen» (США). Концентрацію медіаторної амінокислоти – γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) визначали за допомогою методу іонообмінної хроматографії [14].

Одержаний цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики, результати вважались вірогідними при P < 0,05.

Результати та їх обговорення

У кролиць з хронічною утробною гіпоксією встановлено збільшення загибелі плодів (36,8 %) порівняно з контрольною групою (4,8 %, P < 0,001); спостерігалось зниження маси тіла (табл. 1). Істотної різниці в довжині тіла плодів не виявлено.

При хронічній гіпоксії під час вігтності відмічається утробна загибель, збільшується частота гіпотрофії плода [15]. Тому можна вважати, що виявлені в наших дослідженнях аналогічні зміни можуть бути одним з підтверджень наявності хронічної утробної гіпоксії плода у тварин цієї групи. Можна припустити, що хронічне порушення маткового кровообігу у тварин на 14–15-ту добу вагітності, яке збігається з періодом найбільш інтенсивного росту плаценти, перешкоджає розвитку пристосувальних реакцій, що, в свою чергу, і призводить до високої утробної загибелі плодів.

Зниження маси тіла (див. табл. 1) у плодів кролиць, яким на 14–15-ту добу вагітності проведено дозоване звуження маткових вен, пов'язане з утробною гіпоксією плода, що можна розцінювати як розвиток при цьому гіпотрофії плода [16]. Характерно, що довжина тіла плодів у дослідних кролиць вірогідно не відрізнялася від значень аналогічного показника у здорових кролиць, що також дозволяє розглядати виявлене зменшення маси тіла як ознаку гіпотрофії. Утробна гіпоксія плода викликала зміни не тільки фізичного розвитку новонароджених кроленят (див. табл. 1). Спостерігалися порушення також і в період ранньої адаптації: так, подовжувалися строки відшарування пуповини до 5,0 ± 0,3 проти 4,2 діб ± 0,1 діб (P < 0,05), строки відкривання очей до 8,3 ± 0,2 проти 6,9 діб ± 0,5 діб (P < 0,05) відповідно, а також появи пуху – до 7,8 ± 0,6 проти 6,5 діб ± 0,8 діб (P < 0,05) та виповзання з гнізда – раніше 11–12-ї доби життя.

Таблиця 1. Показники фізичного розвитку новонароджених кролів
(M ± m, n = 10)

Показник	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Маса тіла, г	39,8 ± 1,1	35,0 ± 1,6*
Довжина тіла, мм	74,3 ± 6,2	72,8 ± 6,6

*P < 0,05 (тут і в табл. 2 і 3).

Встановлено впливає на показники судити за відсутні рівняно зі значеннями моделювання крові лише від магу і розвивається цьому можуть від ацидозу в організмі

Разом з тим д групи показало на ження рН, вміст S них -2,8 ± 0,11 пр контрольної групи лювання хронічно обігу з відсутністю ним розвитком мет

Результати, ланок адаптації у

Слід зазначити гіпоксією виявлені кових (гідроперекс Однчасно знижу (відновлений глут ряд з цим, у кро туючих ланках ад тизолу, зниження новонароджених в не, ймовірно, з т

Таблиця 2
і

Показник
рН
BE, ммоль/л
SB, ммоль/л
BB, ммоль/л
PCO ₂ , мм рт.
рН
BE, ммоль/л
SB, ммоль/л
BB, ммоль/л
PCO ₂ , мм рт.

токоферолу (VitE) –
а також активність
пероксидази (ГП), за
глутатіону – за ме-
]. Вміст кортизолу
борів Інституту біо-
ндину E₂ – наборів
ПА). Концентрацію
МК) визначали за
аріаційної статисти-

збільшення загибелі
P < 0,001); спосте-
вживні тіла плодів не

я утробна загибель,
важати, що виявлені
ним з підтверджен
рупи. Можна припу-
ин на 14–15-ту добу
ого росту плаценти,
вою чергу, і призво-

ь, яким на 14–15-ту
д, пов'язане з утроб-
ри цьому гіпотрофії
них кролиць вірогід-
орових кролиць, що
к ознаку гіпотрофії.
ого розвитку новона-

оджених кролів

Дослідна
35,0 ± 1,6*
72,8 ± 6,6

Встановлено, що дозоване двостороннє зуження маткових вен істотно не впливає на показники КОС крові кролиць перед пологам. Про це можна було судити за відсутністю вірогідних відмінностей у головних показниках КОС порівняно зі значеннями у тварин контрольної групи, що пов'язано з особливостями моделювання патологічного процесу в цій групі, коли порушується відтік крові лише від матки. Спостерігаються зміни матково-плацентарного кровообігу і розвивається плацентарна гіпоксія, тобто явища циркуляторної гіпоксії при цьому можуть відмічатись в ділянці малого миска і не призводити до розвитку ацидозу в організмі вагітних [7–9].

Разом з тим дослідження показників КОС у крові плодів тварин дослідної групи показало наявність у них метаболічного ацидозу, про що свідчить зниження рН, вміст SB і BB (табл. 2), надлишок лугів (BE) в крові новонароджених $-2,8 \pm 0,11$ проти $-1,7 \text{ ммоль/л} \pm 0,11 \text{ ммоль/л}$ у новонароджених кролів контрольної групи. Таким чином, характерною особливістю цього способу моделювання хронічної утробної гіпоксії є порушення матково-плацентарного кровообігу з відсутністю помітних змін КОС в організмі вагітних тварин та одночасним розвитком метаболічного ацидозу у новонароджених кроленят (див. табл. 2).

Результати, що характеризують стан стреслімітуючих і стресреалізуючих ланок адаптації у тварин контрольної та дослідної груп, наведені у табл. 3.

Слід зазначити, що у кроленят від самиць з експериментальною утробною гіпоксією виявлено посилення ПОЛ в еритроцитах. Підвищувався вміст початкових (гідроперекиси ліпідів) і кінцевих (малоновий діальдегід) продуктів ПОЛ. Одночасно знижувалися значення показників, що характеризують стан АОСЗ (відновлений глутатіон, глутатіонпероксидаза), а також вміст вітаміну Є. Поряд з цим, у кроленят дослідної групи виявлені значні зміни і в стреслімітуючих ланках адаптації, що характеризувалася високим вмістом ГАМК, кортизолу, зниженням ПГЕ₂ (див. табл. 3). Зменшення концентрації ПГЕ₂ у новонароджених кроленят, які перенесли хронічну утробну гіпоксію, пов'язане, ймовірно, з тим, що гіпоксія викликає збудження симпатичної нервової

Таблиця 2. Показники кислотно-основного стану крові кролиць і новонароджених кроленят (M ± m, n = 10)

Показник	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
	Вагітні кролиці	
рН	7,42 ± 0,02	7,40 ± 0,02
BE, ммоль/л	-1,2 ± 0,12	-1,0 ± 0,1
SB, ммоль/л	24,3 ± 1,3	25,2 ± 1,5
BB, ммоль/л	45,7 ± 2,4	49,0 ± 1,6
PCO ₂ , мм рт. ст	35,2 ± 1,8	38,4 ± 2,1
	Новонароджені кролі	
рН	7,29 ± 0,02	7,22 ± 0,01*
BE, ммоль/л	-1,7 ± 0,11	-2,8 ± 0,11*
SB, ммоль/л	18,8 ± 0,9	16,1 ± 0,09*
BB, ммоль/л	39,6 ± 1,8	30,9 ± 1,6*
PCO ₂ , мм рт. ст	32,4 ± 1,5	26,7 ± 1,7*

Таблиця 3. Показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи захисту, вміст простагландину E₂ кортизолу, ГАМК, вітаміну Є в крові новонароджених тварин з утробною хронічною гіпоксією (M ± m, n = 10)

Показник	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Гідроперекис ліпідів, мкмоль/мл еритроцитів	0,72 ± 0,01	1,25 ± 0,02*
Малоновий діальдегід, мкмоль/мл еритроцитів	12,3 ± 0,4	27,5 ± 0,3*
Глутатіон відновлений, мкмоль/мл еритроцитів	0,87 ± 0,01	0,60 ± 0,02*
Глутатіонпероксидаза, мкмоль/мл еритроцитів	8,5 ± 0,3	6,1 ± 0,1*
Простагландин E ₂ , нмоль/л	0,92 ± 0,01	0,56 ± 0,01*
ГАМК, нмоль/л	18,4 ± 1,2	28,7 ± 1,4*
Вітамін Є, ммоль/л	7,4 ± 0,8	4,8 ± 0,1*
Кортизол, нмоль/л	303,9 ± 20,4	1252,0 ± 185,0*

системи рефлексорно, чи внаслідок надходження катехоламінів з надниркових залоз в кров, що, в свою чергу, призводить до зниження біосинтезу простагландинів.

Таким чином, у результаті проведених досліджень виявлено, що при утробній гіпоксії плода спостерігаються зрушення в стресреалізуючих і стреслімітуючих ланках адаптації, що спричинює зрив адаптаційного процесу й розвиток дезадаптаційного синдрому.

L. I. Shevchenko, M. L. Tarachovsky

STATE OF SOME STRESS-LIMITED AND STRESS-REALIZED LINKS OF ADAPTATION IN NEWBORNS WITH EXPERIMENTAL CHRONIC FETUS HYPOXIA

The model of chronic intrauterine hypoxia was made according to the method, devised in physiology and experimental medicine laboratory of Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Ukrainian AM Sci. This method consist in dose narrowing of the basal venous columns from cornua of uterus in rabbits on 14-15 days of pregnancy. The obtained experimental results confirm previous clinical date about disturbances in antistress mechanisms of protection under chronic fetus hypoxia. Evidently, this disturbances are the important pathogenetic links in behinding of newborn rabbits in physical development and, especially, in its lethality.

*Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology
AM Science of Ukrainian, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дашкевич В.Е. Диагностика задержки внутриутробного развития плода при экстрагениальных заболеваниях у беременных. – В кн.: Тез. докл. VIII Съезда акушеров-гинекологов УССР. – Львов, 1986. – С. 156-157.

2. Крышталь Н.В. Э дозе и алкалозе. – С. 327-330.
3. Меерсон Ф.З., Пимкин пагрузкам. –
4. Мисник В.П., Най В кн.: Рационали
5. Романова Л.А., Ст щью тиоцианата Ореховича В.Н. –
6. Стальная И.Д., Г мощью тиобарбит ред. Ореховича В
7. Тараховский М.Л. ческой адаптации VIII съезда акуше
8. Тараховский М.Л. состояний плода 535.
9. Тараховский М.Л. фо-функциональн кология и токсико
10. Vacigalupo G., La ACTH and cortisol delivere. Their rel. № 1. – P. 45-52.
11. Beutler E., Daron Med. – 1963. – 61
12. Elman G.L. Tissu P. 70-77.
13. Haroz P., Kazy Z peptide hormon c 28-th-4-th weeks P. 201-204.
14. Lingren S., Anden following cation // J.Neural. Tran
15. Kliegman R.M. In: In: Neonatal-perin Mosby – Year Boo
16. Kornes S.B. Intra Year Book. – 1993

Ин-т педиатрії, аку та гінекології АМН

дів, антиоксидантної
ГМК, вітаміну Є в
ксією ($M \pm m$, $n = 10$)

Дослідна
$1,25 \pm 0,02^*$
$27,5 \pm 0,3^*$
$0,60 \pm 0,02^*$
$6,1 \pm 0,1^*$
$0,56 \pm 0,01^*$
$28,7 \pm 1,4^*$
$4,8 \pm 0,1^*$
$1252,0 \pm 185,0^*$

амінів з надниркових
іосинтезу простаглан-

виявлено, що при ут-
алізуючих і стреслімі-
го процесу й розвиток

S-REALIZED LINKS IMENTAL

g to the method, devised
e of Pediatrics, Obstetrics
n dose narrowing of the
4-15 days of pregnancy.
date about disturbances
hypoxia. Evidently, this
ng of newborn rabbits in

тия плода при екстраге-
VIII Съезда акушеров-

2. Крышталъ Н.В. Эндокринные резервы адаптации при остром метаболическом ацидозе и алкалозе. - В кн.: Функциональные резервы и адаптация. - К.: Б.и., 1990. - С. 327-330.
3. Меерсон Ф.Э., Пшенинкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. - М.: Медицина, 1988. - 254 с.
4. Мисник В.П., Найгерцик И.Е. Модификация методики определения витамина Е. - В кн.: Рационализация в медицине. - К., 1978. - С. 53.
5. Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония. - В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. Ореховича В.Н. - М.: Медицина, 1977. - С. 64-66.
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. - В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. Ореховича В.Н. - М.: Медицина. - 1977. - С. 66-67.
7. Тараховский М.Л. Проблемы и перспективы лекарственной регуляции метаболической адаптации к гипоксии при беременности и в родах. - В кн.: Тез. докл. VIII съезда акушеров-гинекологов УССР. - Львов, 1986. - С. 198-199.
8. Тараховский М.Л. Патофизиологические подходы к фармакотерапии гипоксических состояний плода и новорожденного // Физиол. журн. - 1982. - 8, № 5. - С. 530-535.
9. Тараховский М.Л., Цыпкун А.Г., Задорожная Т.Д. Влияние интеркордина на морфо-функциональные особенности микроциркуляции в плаценте и матке // Фармакология и токсикология. - 1984. - Вып. 19. - С. 55-59.
10. Bacigalupo G., Langner K., Schmidt S., Saling E. Plasma immunoreactive beta-endorphin, ACTH and cortisol concentrations in mothers and their neonates immediately after delivery. Their relationship to the duration of labor // J.Perinat. Med. - 1987. - 15, № 1. - P. 45-52.
11. Beutler E., Daron O., Kelly B. The definition of glutathione in blood // J. Lab. Clin. Med. - 1963. - 61, № 5. - P. 882-886.
12. Elman G.L. Tissue sulfhydryl group // Arch. Biochem. Biophys. - 1969. - 82. - P. 70-77.
13. Haroz P., Kazy Z., Sikolos P., Ungar L. Quantitative comparison of serum steroid and peptide hormone concentrations in male and female fetuses in the system during the 28-th-4-th weeks of pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. - 1989. - № 3. - P. 201-204.
14. Lingren S., Anden N., Grabowska-Anden M. A fluorimetric method of GABA in tissues following cation exchange chromatography and condensation with o-phthalaldehyde // J.Neural. Transmission. - 1982. - 55, № 2. - P. 243-252.
15. Kliegman R.M. Intrauterine growth retardation: determinants of aberrant fetal growth. - In: Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant, 5th ed. St Louis: Mosby - Year Book. - 1992. - P. 149.
16. Korne S.B. Intrauterine growth retardation. - In: Neonatal decision making: Mosby - Year Book. - 1993. - P. 2-3.

Ін-т педіатрії, акушерства
та гінекології АМН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 20.01.98