На правах рукописи

МОДЕЛЬ
Галина Юрьевна

БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАРТОВОГО ПОЛИФЕРМЕНТНОГО ДИГЕСТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА НОВОРОЖДЕННОГО

03.01.04 – биохимия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Быков Илья Михайлович.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Пенжоян Григорий Артемович.

Официальные оппоненты:

Гильмиярова Фрида Насыровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, профессор кафедры;

Никулина Дина Максимовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 08 октября 2019 года в 15.00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (http://www.ksma.ru) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д208.038.02
доктор медицинских наук,
доцент Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Естественное грудное вскармливание новорожденного ребенка признано «золотым стандартом» и определило доминирующее внимание к уникальным нутритивным, электролитным и витаминным свойствам грудного молока и его многочисленных заменителей (Шабалов Н.П., 2006; Володин, Н.Н., 2007; Тутельян В.А., Конь И.Я., 2009). Однако, усвоение нутриентов молока для последующей их пластической и энергетической утилизации вскармливаемым младенцем требует предварительного гидролиза в его системе пищеварения (Уголев А.М., 1985; Баранов А.И., Климанская Г.В., Римарчук Г.В., 2003; Конь И.Я., 2009; Ширина Л.И., Мазо В.К., 2009; Коротько Г.Ф., 2009, 2014, 2016). Это реализуется ферментами пищеварительных желез и тонкой кишки ребенка по типу собственного пищеварения и ферментами молозива и зрелого молока по типу аутолитического пищеварения (Закс М.Г., Никитин В.Н., 1975; Уголев А.М., 1985; Коротько Г.Ф., 2016, 2018).

Аутолиз липидов и протеинов молозива и молока индуцируется гидролазами пищеварительных желез ребенка (Тутельян В.А., Конь И.Я., 2009; Коротько Г.Ф., 2014), сформировавшихся в антенатальный период его развития и их ферменты составляют стартовый дигестивный потенциал новорожденного (Коротько Г.Ф., 2016, 2018). Высвобождение триглицеридов из жировых глобул грудного молока производится гидрофобными липазами лингвальных, слюнных и желудочных желез, разрушающих фосфолипиды мембраны глобул. Только после этого высвободившиеся из глобул триглицериды молока гидролизуются желче- и колипазозависимыми панкреатической и кишечной липазами, и продукты гидролиза липидов всасываются тонкой кишкой (Скидан И.Н., Бельмер С.В., 2018). Продукты деградации мембраны глобулы также важны в естественной лактотрофии и в недавно созданных молочных смесях (Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А., 2015; Комарова О.Н., Хавкин А.И., 2016). Гидролиз казеина сначала ведется в желудке слюнными и желудочными гидролазами (в том числе фетальными пепсиногенами) и завершается в тонкой кишке панкреатическими и тонкокишечными пептидазами. Его количественная характеристика актуальна, так как совместно с аутолизом нутриентов обеспечивает переваривание нутриентов молока и, следовательно, эффективность молочного вскармливания младенца (Конь И.Я., 2009; Коротько Г.Ф., 2016, 2018). Таким образом, актуальной проблемой является изучение функциональной зрелости пищеварительной системы новорожденного и готовности организма ребенка к переходу на лактотрофное питание.

Степень разработанности темы. Несмотря на значительный практический интерес и многочисленные работы, посвященные пищеварению новорожденных, определение ферментативной активности пищеварительных секретов в перинаталогии, неонатологии и педиатрии для характеристики дигестивного стартового (начального) потенциала ни в научном, ни в прикладном плане не стало объектом исследовательского внимания, хотя очевидно, что снижение данного морфофункционального потенциала может выступать фактором риска в развитии новорожденного. В научной литературе как отечественной, так и зарубежной, вопросам постнатального вскармливания уделено немалое внимание (Ballard O., Morrow A.L., 2013; Pereira P.C., 2014; Demmelmair H., Koletzko B., 2018), однако в

аспекте исходной способности новорожденного к переходу на лактотрофное питание исследования практически не проводились. Следовательно, изучение формирования и определение характеристик полиферментного дигестивного потенциала при нормальных и неполных сроках гестации, имеет научный и прикладной интерес, его показатели могут составить один из важных критериев акушерского анамнеза новорожденного. Это имеет не только научно-практическую, но и социальную актуальность в демографической оптимизации, улучшении качества жизни, здоровья населения, во многом зависящего от физиологически нормально совершенного периода естественного грудного и смешанного вскармливания детей первого года жизни (Запруднов А.М. и соавт., 2013, 2016, 2017).

Цель исследования – охарактеризовать биохимические критерии полиферментного дигестивного стартового потенциала новорожденных, как одного из трофологических параметров в прогнозировании эффективности лактотрофии.

Задачи исследования:

1. Определить сущность и понятие полиферментного стартового дигестивного потенциала у доношенного и недоношенного ребенка.

2. Изучить содержание гидролаз пищеварительных желез и ряда метаболических энзимов в биологических жидкостях, взятых в родах: в сыворотке крови роженицы; в околоплодных водах; в сыворотке крови пуповины новорожденного; в натощаковом содержимом желудка новорожденного.

3. Изучить состав гидролаз пищеварительных желез в различных биологических жидкостях в зависимости от срока гестации (доношенная и недоношенная беременности).

4. На основании количественной характеристики стартового дигестивного потенциала новорожденного определить прогноз эффективности естественной лактотрофии при нормальной и недоношенной беременностях.

Научная новизна исследования. На основании результатов проведенного исследования впервые:

1. Определена сущность и обосновано понятие «Стартовый полиферментный потенциал новорожденного», раскрыты основные биохимические характеристики и представлена концепция его формирования антенатально у плода пищеварительными железами и эпителиоцитами тонкой кишки при полном и неполном гестационном периоде совместно с гидролазами молока путем собственного и аутолитического типов пищеварения, которые способны обеспечить эффективную лактотрофию ребенка (диплом на открытие № 499 «Закономерность формирования у новорожденных детей дигестивного стартового потенциала»);

2. Изучен состав гидролаз пищеварительных желез в различных биологических жидкостях новорожденных и родильниц в зависимости от срока гестации (доношенная и недоношенная беременности);

3. На основании количественной характеристики стартового дигестивного потенциала новорожденного определен прогноз эффективности естественной лактотрофии при нормальной и недоношенной беременностях;

4. Предложен способ определения готовности новорожденного ребенка к естественному молочному вскармливанию (патент на изобретение № 2627432);

5. Разработано программное приложение (свидетельство № 2018613663), демонстрирующее принципиальную возможность построения программ, способных с высокой достоверностью предсказывать ферментный статус системы пищеварения новорожденных.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Теоретическая значимость работы заключается в обосновании понятия «Стартовый полиферментный потенциал новорожденного», формирующегося антенатально у плода его пищеварительными железами и эпителиоцитами тонкой кишки и зависящего от степени доношенности новорожденного, а также выявлении наиболее информативных показателей функциональной зрелости пищеварительной системы ребенка.

Практическая значимость исследования состоит в предложении использования метода комплексной характеристики полиферментной дигестивной готовности пищеварительного тракта новорожденного к лактотрофии для прогнозирования толерантности ребенка к назначаемому энтеральному питанию.

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания – наблюдение и анализ. Работа выполнена в дизайне проспективного исследования с использованием современных биохимических методов, современного оборудования и программного обеспечения. Для достижения цели исследования, решения поставленных задач и обоснования основных положений были использованы теоретический анализ информации по изучаемой проблеме, представленной в научной литературы, современные лабораторные методы исследования, методы статистической обработки данных. Планирование и формирование групп испытуемых лиц, проведение лабораторных исследований, обработка полученных данных проводились соответственно разработанному диссертантом дизайну исследования. Дизайн и порядок выполнения данного исследования был описан и обоснован в протоколе исследования. Перед началом исследования протокол был направлен для рассмотрения в независимый комитет по этике, по итогам которого получено одобрение на проведение планируемой работы (заседание Комитета по этике ГБУЗ «ККБ № 2», протокол № 64 от 06.04.2016). Исследования по запланированной теме проводились с участием лиц, имеющих соответствующую этическую и научную подготовку, образование и квалификацию под контролем компетентного и имеющего соответствующую квалификацию врача с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследований и защиту их здоровья и прав. Объектом исследования были различные гидролитические ферменты ряда биологических жидкостей взрослых пациенток и их новорожденных детей. Всего в исследовании принимали участие 76 диад женщина-ребенок, из которых были сформированы 2 группы женщин-рожениц и 2 группы новорожденных детей в зависимости от сроков гестации. Проведенное исследование соответствует общепринятым научным принципам и основывается на глубоком знании научной литературы, других источников информации, а также на результатах достаточных лабораторных исследований.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Антенатально сформированный дигестивный потенциал весьма вариабелен, различаясь у разных детей с нормальным сроком гестации в период первого постнатального месяца жизни. Это объясняется существенной ролью в обеспечении определенного уровня содержания гидролаз в крови пуповины не только пищеварительных желез плода, но и плаценты, ферментов материнской крови, а также несформированностью регуляторных механизмов обеспечения относительного постоянства (гомеостаза) содержания гидролаз в системном кровотоке. Практическая значимость знания его возможностей как одного из параметров и критериев благополучного постнатального развития и успешности лактотрофии определяет необходимость дальнейших поисков методов количественной биохимической характеристики дигестивного потенциала новорожденного.

2. Механизмы происхождения гидролаз пищеварительных желез в системном кровотоке новорожденного, его матери и околоплодных водах различны, о чем свидетельствует высокое содержание в околоплодных водах пепсиногена II, которое, в отличие от сыворотки крови, многократно выше, чем содержание пепсиногена I. Это, по-видимому, можно объяснить ранним созреванием у плода клеток-продуцентов пепсиногена II в пилорических и дуоденальных железах, что и обеспечивает достаточно высокое содержание данного изофермента в околоплодных водах и при недоношенной гестации. Это явление нами обнаружено впервые.

3. У доношенных детей вариабельность содержание амилазы, пепсиногена I и пепсиногена II с возрастом уменьшается при четко прослеживаемой тенденции к повышению среднего содержания ферментов. Это свидетельствует о возрастной положительной динамике ферментного потенциала гландулоцитов пищеварительных желез, синтезирующих соответствующие гидролитические ферменты, то есть о возрастном совершенствовании механизмов ферментного гомеостатирования у доношенных детей. У недоношенных детей эти процессы морфофункциональной ферментной стабилизации и нарастания содержания гидролаз не происходят или развиты в меньшей мере.

4. Полученные сведения о гидролитических ферментах сыворотки крови пуповины, околоплодных вод и содержимого желудка, их изменениях при различных сроках гестации, позволяют сделать заключение об их происхождении и диагностической информативности в оценке дигестивного потенциала новорожденного, прогнозировать нутритивные и регуляторные эффекты гидролаз пищеварительных желез и грудного молока и по результатам оценки этого потенциала определить тактику вскармливания ребенка.

5. Определение гидролаз сыворотки крови пуповины новорожденного в характеристике дигестивного потенциала актуально в прогнозировании эффективности естественной лактотрофии. Содержание α-амилазы, пепсиногена I и пепсиногена II в содержимом желудка детей, сыворотке пуповинной крови и околоплодных водах являются информативными критериями оценки стартового ферментного потенциала пищеварительных желез новорожденных. Стартовый ферментный дигестивный потенциал значительно снижен при недоношен-

ной беременности. Преимуществом в оценке ферментного потенциала пищеварительных желез новорожденного является определение названных гидролаз в пуповинной крови новорожденного и в сыворотке крови его родильницы с вычислением их отношения. Этот подход представляется практически значимым.

Степень достоверности и апробации работы. Степень достоверности результатов определяется объемом фактического материала, использованием современных лабораторных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов и соответствием решаемых задач поставленной цели. При выполнении работы использованы современные, информативные и адекватные поставленным задачам методы исследования. Собран акушерский анамнез разных групп родильниц – с полными и неполными сроками гестации. Полученный и анализируемый материал включает достаточное количество лабораторных исследований (456 образцов крови, 108 образцов аспирата желудочного содержимого новорожденных, 76 образцов амниотической жидкости) изученных групп рожениц и новорожденных.

Диссертация выполнена в рамках комплексной темы НИР кафедры фундаментальной и клинической биохимии номер государственной регистрации АААА-А17-117060610055-4 («Изучение молекулярных механизмов и разработка инновационных биохимических подходов диагностики, мониторинга и коррекции адаптационного потенциала у лиц, работающих в экстремальных условиях, при высоких физических нагрузках и различных патологических состояниях») в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Результаты выполненной диссертационной работы были доложены и обсуждены на X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России» (Анапа, 2016), X Юбилейном региональном Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Мать и Дитя» (Геленджик, 2017), V Международном конгрессе по гинекологии и акушерству (Тайюань, 2017), XXIII Съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова (Воронеж, 2018).

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертационного исследования были внедрены в учебный процесс кафедры фундаментальной и клинической биохимии и кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в практику ГБУЗ «ККБ № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ Детская краевая клиническая больница, ГБУЗ Клиническая больница скорой медицинской помощи, ГБУЗ Родильный дом г. Краснодара.

Публикации. Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, из которых 8 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе получен патент на изобрете-

ние и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Изданы методические рекомендации по оценке стартового полиферментного дигестивного потенциала новорожденных.

Личный вклад автора в исследование. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационной работы. Диссертантом проведена разработка дизайна исследования (85 %), проведен поиск и обзор отечественных и зарубежных источников литературы (95 %), лично выполнены все лабораторные исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов (90 %). Соискатель принимал непосредственное участие в составлении выводов и формулировании научных положений, предложений для внедрения, разработке практических рекомендаций (85 %), написании статей (70 %) и тезисов (84 %), подготовке текста и иллюстративных материалов диссертации (96 %).

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы, иллюстрирована 13 таблицами и 20 рисунками. Указатель литературы содержит 209 источников, из которых 68 отечественных и 141 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации с учетом изменений, внесенных на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, 2013 г.), а также положений Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Все включенные в исследование женщины-роженицы получили достаточную информацию о сути, целях, методах, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, о любых иных значимых аспектах исследования, касающихся как их самих, так и их новорожденных детей. Все обследуемые женщины перед исследованием дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также, являясь законными представителями своих новорожденных детей, согласие на их включение в исследование. Все испытуемые женщины и дети наблюдались в центре перинатологии ГБУЗ «ККБ № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края.

Для выполнения поставленных задач были сформированы 2 группы женщин-рожениц и 2 группы новорожденных детей. 1-я группа включала 36 женщин (средний возраст 26,7 лет) родивших доношенных детей, составивших первую группу новорожденных. Во 2-ю группу вошли 40 женщин (средний возраст 30,8 лет), родивших детей с неполным гестационным сроком, которые образовали соответствующую группу новорожденных. Все включенные в исследование женщины не имели каких-либо хронических заболеваний в анамнезе или острых заболеваний на момент обследования. В ходе лабораторного эта-

па исследования было проведено комплексное изучение биохимических характеристик функциональной зрелости пищеварительной системы новорожденного и его стартового полиферментного дигестивного потенциала. В качестве материала для биохимических исследований использовали различные биологические жидкости (пуповинная и периферическая кровь, аспират желудочного содержимого новорожденных, периферическая кровь женщин-рожениц, амниотическая жидкость), в которых исследовали активность гидролитических ферментов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

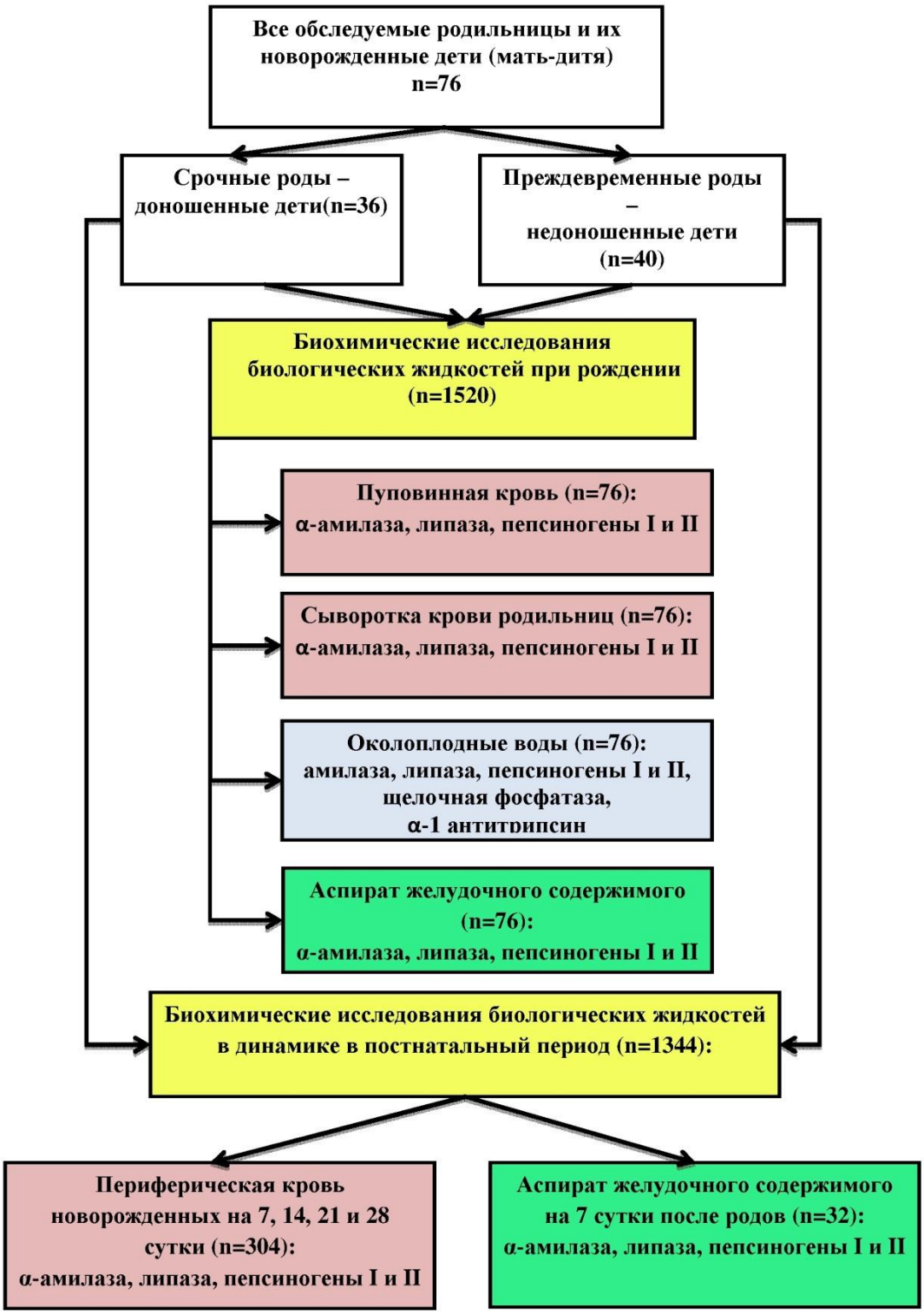

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Лабораторные исследования проводили на базе лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и в лаборатории центра перинатологии ГБУЗ «ККБ № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края. Всего было проанализировано 76 образцов пуповинной и 304 образца периферической крови новорожденных, 76 образцов периферической крови родильниц, 76 образцов амниотической жидкости и 108 образцов аспирата желудочного содержимого детей, в которых было выполнено 2864 биохимических исследований активности ряда гидролитических ферментов.

Определение активности энзмов проводили с использованием модульной платформы для биохимического и иммунохимического анализа Cobas-8000 (модуль 702) фирмы Roche. Методы колориметрические. Определения пепсиногена I и пепсиногена II выполнены методом автоматизированного хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect-plus: 2000. Исследование активности пепсиногена I и пепсиногена II проводили с использованием реагентов тест-системы «ARCHITECT Pepsinogen I» (ReagentKit-8D07), а также тест-системы «ARCHITECT Pepsinogen II» (ReagentKit-9D65) производства компании Abbott методом, основанным на использовании микрочастиц, сенсибилизированных антителами к пепсиногену I либо к пепсиногену II человека (CMIA), позволяющим выполнять количественное определение пепсиногена I и пепсиногена II в сыворотке и плазме крови с использованием технологии Chemiflex с гибкими протоколами анализа.

Для определения α-амилазы использовался кинетический метод, основанный на гидролизе субстрата 4,6-этилиден-глюкоза7-п-нитрофенил-глюкоза1-α-D-мальтогептазида (ЭПС-Г7) с образованием п-нитрофенилолигомальтозидов, которые с участием α-глюкозидазы расщепляются до глюкозы и п-нитрофенола.

Скорость образования п-нитрофенола прямо пропорциональна активности α-амилазы в пробе и измеряется фотометрически при длине волны 405 нм. Принцип метода: ферментативный колориметрический анализ в соответствии со стандартами Международной федерации клинической химии (IFCC).

Липаза определялась с использованием набора реагентов для in vitro диагностики, предназначенного для количественного определения липазы в сыворотке и плазме крови человека на анализаторе Roche/Hitachicobasc-311кинетическим колометрическим методом. Метод базируется на гидролизе специфического хромогенного субстрата липазы 1,2-О-дилаурил-рэк-глицеро-3-глютаровая кислота-(6-метил-ресоруфин) эстер, эмульгированного желчными кислотами. Серия реакций, используемая в данном методе, является прямым энзиматическим определением липазы. Уровень образования метилресоруфина измеряется фотометрически и пропорционален активности липазы в образце.

Активность α-1-антитрипсина определяли при помощи набора для in vitro диагностики, предназначенного для количественного определения этого ингибитора протеаз в сыворотке и плазме крови человека на анализаторе Roche/Hitachicobasc-311. Принцип метода: иммунонефелометрический анализ. Человеческий α-1-антитрипсин формирует осадок со специфической антисывороткой, который определяется турбидиметрическим методом.

Активность щелочной фосфатазы исследовали кинетическим колориметрическим методом на анализаторе Roche/Hitachicobas c-311. Принцип метода: щелочная фосфатаза в анализируемом образце определяется путем измерения скорости гидролиза эфира фосфорной кислоты – п-нитрофенилфосфата. Скорость гидролиза субстрата прямо пропорциональна активности щелочной фосфатазы в пробе и измеряется спектрофотометрически при длине волны 405 нм.

Результаты лабораторных исследований активности ферментов имели большой разброс значений, их распределения не соответствовали нормальному закону, поэтому для описания содержания ферментов использовали медиану (Me), минимальное, максимальное значение, нижнюю и верхнюю квартили (p0,25 и p0,75). Для анализа различий в двух независимых группах данных применили непараметрические критерии Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова. Оценку значимости отличий между независимыми группами проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Произведен также корреляционный анализ ферментных показателей. Статистический анализ данных реализован в среде пакета Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение содержания гидролаз в сыворотке крови пуповины новорожденных, как показателей степени развития их пищеварительных желез в антенатальный период индивидуального онтогенеза, позволило охарактеризовать степень сформированности в этот период ферментного потенциала. Параметры пуповинной крови рассматривались как показатели сыворотки крови новорожденного, и они сравнивались с показателями сыворотки венозной крови детей на 7, 14, 21 и 28 дни после рождения. Все дети, включенные в исследование, находились на грудном вскармливании. В числе 76 обследованных детей были две группы: с полным сроком гестации (37–42 недели) – 36 детей, и с неполным сроком гестации (25–32 недели) – 40 новорожденных. У детей с неполным сроком гестации ферментные показатели были очень вариабельны, поэтому дети данной группы были разделены на две подгруппы: умеренно недоношенные (от 36 до 30 недели гестации) и «очень» недоношенные (от 29 до 24 недели гестации). Полученные результаты показали, что сыворотка крови пуповины новорожденных детей содержит α-амилазу, липазу и пепсиноген I и пепсиноген II. Сыворотка крови пуповины недоношенных детей могла содержать гидролазы в меньшей и большей концентрации, чем сыворотка крови пуповины доношенных (рисунок 2). Это находит объяснение в чрезвычайно высокой вариабельности содержания гидролаз, особенно антродуоденального пепсиногена II, в сыворотке пуповинной крови недоношенных детей. У новорожденных с полным сроком гестации показатели содержания гидролаз в сыворотке пуповинной крови имели коэффициент вариации по амилазе – 37,7; а у недоношенных новорожденных − 94,5; по липазе соответственно 50,3 и 84,6; по пепсиногену I – 59,2 и 79,3; по пепсиногену II – 85,0 и 230. Полученные данные позволили констатировать, что вариабельность содержания гидролаз в сыворотке крови пуповины была существенно выше у недоношенных новорожденных.

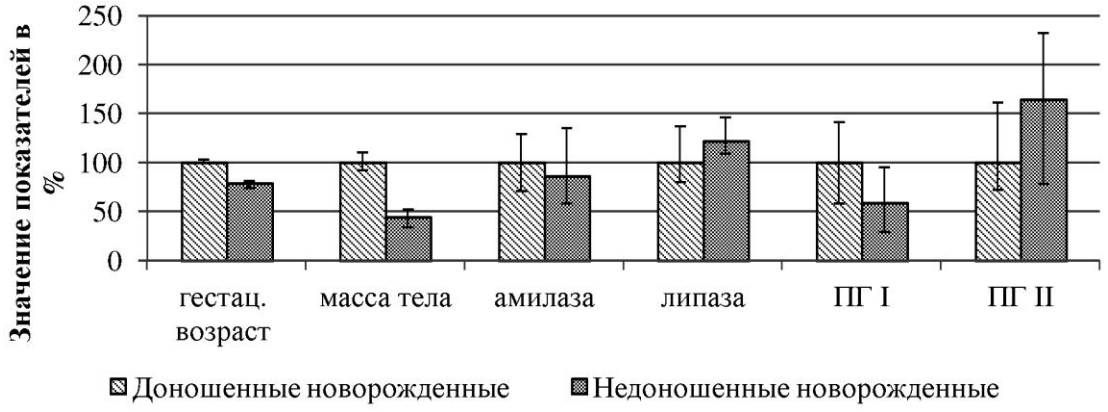

Рисунок 2 – Гидролазы сыворотки крови пуповины доношенных и недоношенных новорожденных: ПГ – пепсиногены I и II

Значения коэффициентов вариации были существенно различающимися в подгруппах с умеренной и более выраженной недоношенностью при менее различающихся показателях ферментемии в этих подгруппах. В первой подгруппе варьирование содержания амилазы составило 143,7; во второй – 67,6; по липазе – 101,8 и 60,5; по пепсиногену I – 59,5 и 78,1; и по пепсиногену II – 200,4 и 244,8. Результаты исследования сыворотки крови пуповины умеренно недоношенных и «очень» недоношенных новорожденных детей позволили констатировать неочевидность влияния степени недоношенности на анализируемые показатели энзиматической активности пуповинной крови.

По результатам анализа ферментативной активности сыворотки крови пуповины новорожденных можно заключить, что она свидетельствует о неполной антенатальной сформированности ферментсинтезирующего секреторного аппарата детей с полным и неполным гестационным возрастом, так как эти показатели существенно ниже, чем у здорового взрослого человека. Однако у новорожденных еще не сформирован регуляторный аппарат обеспечения ферментного гомеостаза организма. По этой причине ферментные показатели сыворотки пуповинной крови чрезвычайно вариабельны и потому не могут быть достаточно информативны в оценке уровня фетальной сформированности пищеварительных желез-продуцентов соответствующих гидролитических ферментов. На основании результатов определения гидролаз только в сыворотке крови пуповины новорожденных нельзя уверенно количественно индивидуально охарактеризовать ферментный потенциал доношенного и недоношенного ребенка.

Исследование ферментативной активности сыворотки крови у доношенных и недоношенных детей позволил проанализировать их изменение в динамике первого месяца постнатального периода онтогенеза (по суткам: 7–28). Высокий уровень липолитической активности периферической крови доношенных новорожденных детей в течение первых трех недель постнатальной жизни, вероятно, отражает выраженную секреторную активность желез ротовой полости (лингвальных и слюнных), продуцирующих существенное количество липаз, которые с момента начала лактотрофии обеспечивают переваривание основного питательного компонента материнского молока – жиров. У недоношенных новорожденных формирование такой физиологической адаптивной реакции в этот же период, по-видимому, происходит недостаточно полноценно, что и обуславливает иную ди-

намику данного ферментного показателя крови. Интересен факт того, что на 21 день постнатального развития содержание липазы в крови недоношенных детей не только достигло уровня этого показателя доношенных новорожденных, но и несколько превысило его. Изменение липолитической активности сыворотки крови новорожденных за последнюю неделю первого постнатального месяца жизни как у доношенных, так и у недоношенных детей практически однонаправлено и демонстрирует очевидное ее уменьшение к 28 дню наблюдения (рисунок 3).

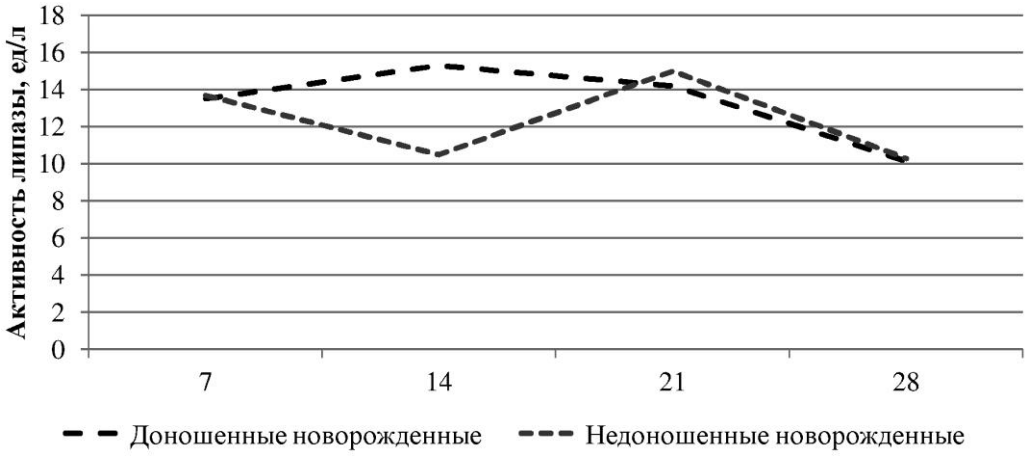

Рисунок 3 – Активность липазы сыворотки крови доношенных и недоношенных новорожденных детей в динамике первого месяца постнатального периода онтогенеза (по суткам: 7–28)

Анализ динамики концентрации пепсиногена I сыворотки крови доношенных и недоношенных новорожденных детей в течение первого месяца постнатального периода онтогенеза позволил выявить очевидное сходство изменений этого ферментного показателя при столь же явной неодинаковости их выраженности. Снижение содержания пепсиногена I как в крови доношенных, так и недоношенных детей с 7 по 14 день затем продолжилось у детей с неполным сроком гестации, но у детей с полным сроком гестации отмечено существенное увеличение сывороточной активности этого энзима в течение последующих недель наблюдения. У недоношенных новорожденных такая тенденция отмечена только на последней неделе первого постнатального месяца жизни.

Изменение концентрации пепсиногена II сыворотки крови доношенных и недоношенных новорожденных детей в динамике первого месяца постнатального периода онтогенеза, зафиксированное в данном исследовании, свидетельствует о сходстве изменений у детей обеих обследованных групп.

В таблице 1 приведены средние величины и вариабельность содержания каждого из четырех ферментов в сыворотке крови этих детей в течение первого месяца их жизни. Анализ представленного цифрового материала свидетельствует о широкой вариабельности всех ферментных показателей на протяжении первого постнатального месяца жизни детей. Это, как отмечено выше, указывает на несформированность у них механизмов гомеостатирования содержания в крови гидролаз не только в антенатальный, но и ранний постнатальный (неонатальный) период. Это подтверждается индивидуальной вариабельностью ферментных показателей в течение неонатального периода у доношенных и недоношенных детей, а также статистически обработанными данными.

Таблица 1 – Динамика показателей гидролаз сыворотки крови (правая цифра) и их коэффициента вариации (левая цифра) у доношенных (числитель) и недоношенных (знаменатель) детей в первый постнатальный месяц

Гидролазы	1 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки	28 сутки
Амилаза (ед/л)	37,7/7,20 94,5/8,28	50,4/5,05 81,6/4,05	37,6/4,57 123,9/5,93	——— 41,6/3,82	25,1/11,91 41,1/3,20
Липаза (ед/л)	50,3/10,04 84,6/13,15	78,4/20,68 32,6/13,69	25,8/17,11 77,4/19,90	——— 82,4/19,30	67,9/9,80 101,8/17,14
Пепсиноген I, (нг/мл)	59,2/8,09 79,3/5,49	52,5/8,82 150,0/6,51	38,8/10,30 82,6/5,96	——— 72,7/6,912	35,8/12,27 98,5/9,94
Пепсиноген II, (нг/мл)	85,0/5,36 230,1/9,47	42,9/13,56 99,1/8,47	22,4/8,61 194,8/6,76	——— 50,5/7,50	36,4/9,13 35,3/7,31

Судя по этим данным, у доношенных новорожденных вариабельность содержание амилазы, пепсиногена I и пепсиногена II с возрастом уменьшается при четко прослеживаемой тенденции к повышению среднего содержания ферментов. Это свидетельствует о возрастной положительной динамике ферментного потенциала, то есть числа гландулоцитов пищеварительных желез, синтезирующих соответствующие гидролитические ферменты. Таким образом, можно утверждать о возрастном совершенствовании механизмов ферментного гомеостатирования с одновременным увеличением ферментного потенциала доношенных детей. У недоношенных детей этого нет по содержанию в сыворотке крови амилазы и пепсиногена II и слабо выражено по пепсиногену I.

Анализ вышеприведенных результатов исследований, связанных с определением стартового дигестивного потенциала новорожденных детей по показателям количественной характеристики гидролитических ферментов сыворотки крови, предопределил необходимость поиска других критериев. Таким критерием представилось определение гидролитических ферментов аспирата натощакового желудочного содержимого новорожденных. Натощаковые аспираты желудочного содержимого были получены у 76 новорожденных детей сразу после родов (т.е. в первые сутки) и у 32 еще и на 7-е сутки после них. Во всех пробах аспирата желудочного содержимого отмечается чрезвычайно широкий разброс количественных показателей содержания гидролитических ферментов. Вероятной причиной этого могла быть как индивидуальная асинхронность пре- и постнатального формирования различных ферментных систем плода и новорожденного ребенка, так и различие состояния секреторного и моторного аппаратов детей во время забора материала вследствие проглатывания перед аспирацией желудочного содержимого ротовой жидкости с ее достаточно высокой ферментативной активностью либо амниотической жидкости, снижающая концентрацию гидролаз путем разведения желудочного содержимого. Не исключено влияние на концентрацию гидролаз в аспирате желудочного содержимого регургитации в желудок содержимого двенадцатиперстной кишки.

У доношенных детей в среднем содержание в аспирате пепсиногена I было выше, чем у недоношенных. По содержанию в аспирате пепсиногена II наблюдалась обратная тенденция – после родов показатели концентрации зимогена были в среднем выше, чем на 7-е сутки. У всех недоношенных детей на 7-ой день жизни содержание в желудочном аспирате пепсиногенов I и II было выше, чем в первый день после родов (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание пепсиногена в аспирате желудочного содержимого доношенных и недоношенных новорожденных детей в 1 и 7 сутки жизни (Me (p0,25/p0,75))

Группы	Пепсиноген I (нг/мл)		Пепсиноген II (нг/мл)	
	1	7	1	7
Доношенные дети	45,1 (29,9/92,2)	168,6 (79,9/865,3)	597,4 (166,0/1078,1)	25,2 (9,4/48,6)
Недоношенные дети	21,0 (10,1/46,2)	120,1 (65,9/280,3)	185,8 (88,7/288,4)	666,9 (103,6/1272,7)

Это свидетельствует о нарастании уже в первую неделю жизни фермент-синтезирующей деятельности фундальных, антральных и дуоденальных желез, продуцирующих эти зимогены. Данный процесс может иметь компенсаторное и адаптационное значение, так как не наблюдался по пепсиногену II у доношенных, но четко прослеживался у детей с неполным сроком гестации.

У большинства недоношенных детей на 7-е сутки в аспирате желудочного содержимого было выше содержание липазы и амилазы, чего не наблюдалось у детей с полным сроком гестации по амилазе (рисунок 4), но было у большинства детей по липазе.

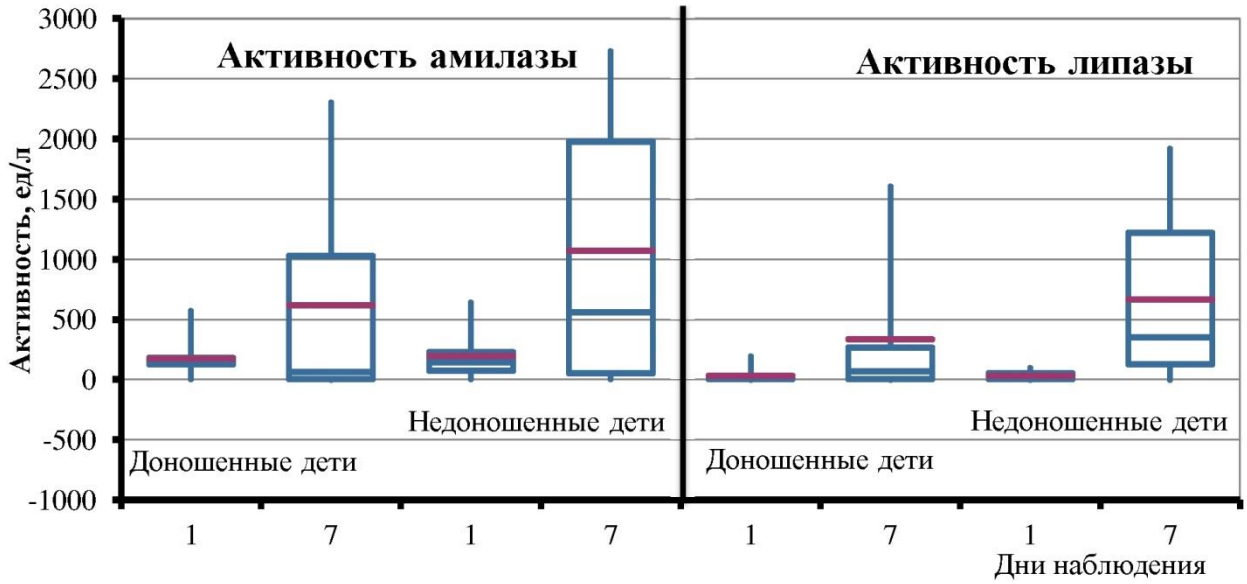

Рисунок 4 – Активность липазы и амилазы аспирата желудочного содержимого доношенных и недоношенных новорожденных детей в 1 и 7 сутки жизни (Me (p0,25/p0,75))

Нарастание ферментативных активностей аспирата желудочного содержимого могло индуцироваться началом молочного вскармливания ребенка. Однако такая индукция наблюдалась лишь у недоношенных детей и ее не было у детей доношенных. Поэтому можно допустить, что у недоношенных детей в первую неделю после родов продолжается генетически запрограммированный процесс нарастания стартового дигестивного потенциала до величин, которые он должен иметь при нормальном сроке гестации, и он, действительно, приближается к таковому.

Поскольку ферменты пищеварительных желез не только экзосекретируются в составе секретов в полость пищеварительного тракта, но и эндосекретируются в лимфу, венозный кровоток, переносятся и в системный кровоток, откуда экскретируются и рекретируются, то, следовательно, могут определяться

практически в каждой биологической жидкости. Такой специфической жидкостью беременной женщины являются околоплодные воды, в которых также содержатся и гидролазы. В последние сроки гестации основным их продуцентом являются пищеварительные железы плода. Поэтому концентрация гидролаз в околоплодных водах является, как и кровь плода и новорожденного ребенка, показателем их морфофункциональной зрелости, прежде всего, секреторного потенциала пищеварительных желез.

Результаты анализа околоплодных вод зафиксировали содержание в них основных гидролитических ферментов пищеварительных желез (таблица 3).

Таблица 3 – Гидролазы околоплодных вод

Ферменты	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Направление сдвига, статистическая значимость
Липаза (ед/л)	2,00 / 4,64	1,90 / 4,05	0,90 / 0,90	4,90 / 33,40	1,45 / 2,10	2,35 / 4,64	↑ $p < 0,01$
Амилаза (ед/л)	182,73 / 67,40	146,50 / 65,70	37,00 / 16,00	537,00 / 162,00	92,00 / 47,00	229,00 / 84,50	↓ $p < 0,01$
ЩФ (ед/л)	182,94 / 38,74	132,50 / 23,50	18,00 / 0,00	999,00 / 396,00	74,00 / 14,00	167,50 / 44,00	↓ $p < 0,01$
ПгI (нг/мл)	33,95 / 19,28	29,85 / 17,90	10,40 / 7,00	106,00 / 63,10	24,85 / 13,40	38,00 / 19,90	↓ $p < 0,01$
ПгII (нг/мл)	545,79 / 254,47	493,05 / 124,40	100,00 / 14,10	1635,90 / 1631,60	320,80 / 57,15	733,70 / 254,47	↓ $p < 0,01$
α-1-антитрипсин	4,43 / 1,21	0,30 / 0,30	0,30 / 0,30	30,00 / 30,00	0,30 / 0,30	0,30 / 0,39	↑ $p < 0,005$

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза, Пг – пепсиноген. Числитель – доношенные, знаменатель – недоношенные дети.

Нами впервые обнаружены в околоплодных водах две изоформы пепсиногена – пепсиноген I и пепсиноген II, которые часто определяются в сыворотке крови человека с диагностической целью и характеризуют синтез и секрецию фундальных (пепсиноген I) и антродуоденальных (пепсиноген II) желез желудка. Эти же информационные критерии могут иметь пепсиногены околоплодных вод в отношении желез новорожденного.

Содержание в околоплодных водах пепсиногена II почти в 20 раз больше, чем пепсиногена I. Так, в 74 из 76 проб околоплодных вод концентрация пепсиногена II была выше, чем пепсиногена I. Это косвенно свидетельствует, что пепсиноген II является фетальным пепсиногеном, адаптированным к гидролизу казеина. При недоношенной беременности околоплодные воды содержат все гидролазы, за исключением липазы, в меньшей концентрации, чем при доношенной гестации. По щелочной фосфатазе эти различия в среднем пятикратные, по другим гидролазам почти двух-трех кратные. По всем гидролазам снижение ферментативной активности статистически высоко достоверно ($p < 0,01$). Проведен анализ зависимости содержания гидролитических ферментов и пепсиногенов в околоплодных водах от задержки внутриутробного развития плода. Среди доношенных 36 новорожденных выявлено 5 детей с признаками задержки развития, у которых наблюдалась достаточно четкая тенденция к понижению содержания в околоплодных водах липазы, α-амилазы, щелочной фосфатазы, пепсиногена I и особенно пепси-

ногена II (в среднем на 17 %). У недоношенных 14 детей с задержкой внутриутробного развития в околоплодных водах отмечено повышение среднего содержания липазы (на 40 %), α-амилазы (на 12 %), щелочной фосфатазы (на 51 %), пепсиногена I (на 20 %) и пепсиногена II (на 76 %). Данные изменения имеют, возможно, адаптационное значение, однако их аргументированная трактовка требует специального исследования механизма данного явления.

Доказано, что содержание гидролаз пищеварительных желез в сыворотке и плазме крови в первую очередь обеспечивается ферментным потенциалом железпродуцентов соответствующих ферментов. Фактические ферментные показатели родильниц должны соответствовать рекомендованному как норма диапазону содержания соответствующего фермента в сыворотке крови. Полученные нами величины соответствовали указанным величинам у родильниц по двум пепсиногенам и другим ферментам. В таблице 4 представлены полученные нами результаты исследования содержания гидролаз в сыворотке крови родильниц.

Таблица 4 – Гидролазы сыворотки крови родильниц

Ферменты	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Направление сдвига, статистическая значимость
Липаза (ед/л)	28,80 / 30,30	27,29 / 30,30	7,10 / 8,40	63,50 / 51,90	22,35 / 23,35	31,10 / 35,20	$p > 0,10$
Амилаза (ед/л)	52,97 / 52,28	52,97 / 52,28	4,00 / 3,00	82,00 / 78,00	48,50 / 41,00	61,50 / 65,50	$p > 0,10$
ЩФ (ед/л)	182,50 / 120,80	181,00 / 118,50	94,00 / 56,00	441,00 / 235,00	137,00 / 87,00	185,50 / 136,00	↓ $p < 0,001$
ПгI (нг/мл)	50,74 / 56,23	49,62 / 55,30	8,40 / 4,50	106,00 / 215,90	36,65 / 38,35	58,80 / 66,35	$p > 0,10$
ПгII (нг/мл)	8,88 / 7,79	8,74 / 7,55	2,70 / 1,70	33,10 / 17,50	4,90 / 5,65	10,70 / 8,75	$p > 0,10$
α-1-антитрипсин	0,30 / 0,47	0,30 / 0,30	0,30 / 0,30	0,30 / 2,38	0,30 / 0,30	0,30 / 0,38	$p < 0,025$

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза, Пг – пепсиноген. Числитель – доношенные, знаменатель – недоношенные дети.

Родившие доношенных и недоношенных детей родильницы не различались в содержании ферментов в сыворотке крови. Исключение составила только щелочная фосфатаза, имеющая полиорганное происхождение. У наблюдавшихся нами 36 родильниц с нормальными сроками гестации отношение медиан двух пепсиногенов (Пг I = 49,6/Пг II = 8,7 мкг/л) составило 5,7. При недоношенной гестации у родильниц соотношение (55,3/7,55 мкг/л) было существенно выше за счет большей величины медианы Пг I, составив 7,3.

Представляется диагностически важным и ценным определение содержания и соотношения содержания гидролаз в сыворотке крови родильницы (при условии нормальных показателей ферментов в сыворотке или плазме крови) – и сыворотке крови пуповины новорожденного. В таблице 5 представлено соотношение содержания гидролаз в крови родильниц и крови пуповины новорожденных при полных и неполных сроках гестации.

Таблица 5 – Соотношение (разы) медиан содержания гидролаз в сыворотке крови родильниц и сыворотке крови пуповины новорожденных при доношенной (числитель) и недоношенной (знаменатель) беременностях

Липаза	Амилаза	Щелочная фосфатаза	Пепсиноген I	Пепсиноген II
2,89 / 2,88	7,1 / 10,7	1,15 / 0,69	6,3 / 11,3	2,79 / 3,37

Анализ процентных показателей содержания ферментов в сыворотке крови пуповины новорожденного по отношению к таковым сыворотки венозной крови родильницы показал: по липазе при доношенной и недоношенной гестации это соотношение равно 35,0 %, а по амилазе сыворотка крови пуповины имела при доношенной гестации в среднем 14,0 %, при недоношенной гестации – 9,4 %. Эти данные свидетельствуют о наиболее позднем формировании амилолитической системы пищеварительных желез и существенном его отставании при недоношенной гестации.

Пепсиноген I, дающий активную протеазу при низких значениях pH не актуален в ранние сроки лактотрофии и его содержание в крови у доношенного ребенка составляет 15,9 % от содержания того же фермента в сыворотке материнской крови. При недоношенности наличие (т.е. синтез) этого фермента в два раза ниже – 8,8 % такового у матери. Содержание пепсиногена II в пуповинной крови относительно высокое при доношенной беременности и составляет 36,2 % такового в сыворотке крови матери, а при недоношенности существенно ниже – 30,2 % от материнского показателя в сыворотке крови. Такие показатели отражают стартовый уровень адаптированности синтеза и секреции данной протеиназы к гидролизу казеина в лактотрофии новорожденных, адаптированность к ней секреции желудочных желез. Следовательно, очевидным преимуществом в оценке ферментного потенциала пищеварительных желез новорожденного является определение амилазы, липазы, пепсиногенов I и II в сыворотке крови пуповины новорожденного и сыворотке крови его родильницы с вычислением их отношения. Этот прием представляется нам практически значимым.

Амилолитическая активность околоплодных вод в 2–3 раза превышает таковую сыворотки крови родильницы и почти в 20 раз – сыворотки пуповинной крови доношенного новорожденного ребенка. Это объясняется включением в состав околоплодных вод не только и не столько инкретированной пищеварительными железами амилазы и уроамилазы, но и амилазы ротовой жидкости, а также рефлюксированного содержимого желудочно-кишечного тракта новорожденного. Этот компонент механизма формирования ферментного состава околоплодных вод нами установлен впервые.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование содержания одних и тех же гидролитических ферментов в четырех различных биологических жидкостях позволило сравнительно характеризовать их информационные возможности в количественном определении биохимических характеристик дигестивного ферментного потенциала новорожденного, сформированного в фетальный период индивидуального развития ребенка, и кроме того, расширить существующие знания о происхождении гидролаз пищеварительных желез в разных биожидкостях. Получен-

ные нами результаты показали, что в сыворотке крови родильниц содержание всех гидролаз существенно выше, чем в сыворотке крови пуповины. Это отражает неполную сформированность ферментного потенциала пищеварительных желез новорожденных детей. Для разных гидролаз стартовый уровень различен, что свидетельствует об асинхронности морфофункционального созревания ферментных систем пищеварительного тракта плода и новорожденного. Обнаруженные в околоплодных водах изоформы пепсиногена – пепсиноген I и пепсиноген II – могут являться информационными критериями в отношении фундальных и антродуоденальных желез новорожденного. Продуцентами гидролаз околоплодных вод в разные периоды гестации являются разные органы. Накануне родов – это в основном пищеварительные железы плода. Следовательно, их гидролазы могут быть информативны при оценке индивидуальной морфофункциональной зрелости пищеварительных желез плода и новорожденного. Полученные сведения о гидролитических ферментах сыворотки крови родильниц и новорожденных, околоплодных вод и содержимого желудка, их изменениях при неполных сроках гестации, позволяют сделать заключение об их происхождении и диагностической информативности в оценке дигестивного потенциала новорожденного и по результатам оценки этого потенциала определять тактику вскармливания ребенка. Область теоретического внедрения нового знания, практического диагностического применения – биохимия, физиология, перинатология, неонатология, педиатрия.

ВЫВОДЫ

1. Представления о достаточной готовности (или неготовности) организма новорожденного для адекватной лактотрофии базируются на оценке биохимических характеристик полиферментного стартового дигестивного потенциала и функциональной зрелости его системы пищеварения, который начально формируется в антенатальный период развития плода и в постнатальный период с первого дня рождения и включает гидролитические ферменты экзосекретируемые пищеварительными железами ребенка, а также ферменты самого грудного молока.

2. Сыворотка крови пуповины новорожденных с полным и неполным гестационными периодами содержит гидролазы и зимогены пищеварительных желез: липазу, α-амилазу, пепсиногены I и II. Содержание гидролаз и пепсиногенов в сыворотке крови пуповины чрезвычайно вариабельно, особенно у недоношенных детей. Причинами такой вариабельности являются: асинхронность антенатального формирования различных ферментных систем, мультиорганный генез гидролаз в крови плода и новорожденных детей, несформированность регуляторных механизмов обеспечения ферментного гомеостаза.

3. При недоношенной беременности околоплодные воды содержат все гидролазы, за исключением липазы, в меньшей концентрации, чем при доношенной гестации. По щелочной фосфатазе эти различия в среднем пятикратные, по другим гидролазам почти двух-трех кратные. По всем гидролазам различия в содержании исследованных ферментов статистически высоко значимы ($p < 0,01$). Механизм поступления гидролаз в околоплодные воды включает оральное выведение в них содержимого полости рта, желудка и тонкой кишки, в том числе фер-

ментов лингвальных, слюнных, желудочных, поджелудочной и дуоденальных желез. Ферменты околоплодных вод выступают как интегральный показатель дигестивного ферментного потенциала пищеварительного тракта новорожденного.

4. Дигестивный потенциал для лактотрофии месячного ребенка при доношенной гестации состоит в прямой коррелятивной зависимости от такового потенциала при рождении по амилазе, липазе и пепсиногену I, а по пепсиногену II, синтезируемому гландулоцитами слизистой оболочки антродуоденальной зоны, такой зависимости нет. У недоношенных детей такой коррелятивной зависимости нет по трем гидролазам: амилазе, липазе и пепсиногену II.

5. Содержание гидролаз в сыворотке крови в конце неонатального периода новорожденных детей с нормальными сроками гестации состоит в прямой зависимости от содержания гидролаз в сыворотке крови пуповины, сформированного при полном сроке гестации. У недоношенных детей такой зависимости нет, то есть у них значительно задержано формирование стартового дигестивного потенциала. Содержание α-амилазы, пепсиногена I и пепсиногена II в содержимом желудка детей, сыворотке пуповинной крови и околоплодных водах являются информативными критериями оценки стартового ферментного потенциала пищеварительных желез новорожденных. Стартовый ферментный дигестивный потенциал значительно снижен при недоношенной беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки функциональной зрелости системы пищеварения новорожденных и их стартового полиферментного дигестивного потенциала наиболее информативно исследование содержания α-амилазы, пепсиногена I и пепсиногена II в содержимом желудка детей, сыворотке пуповинной крови и околоплодных водах.

2. Готовность новорожденного к эффективному гидролизу питательных веществ поступающих в его организм целесообразно оценивать по результатам комплексного биохимического исследования энзиматической активности амниотической жидкости, аспирата желудочного содержимого и пуповинной крови новорожденного. Данная рекомендация основана на результатах разностороннего изучения биохимических характеристик различных компонентов ферментативных механизмов процесса пищеварения на самых ранних его этапах (патент на изобретение № 2627432).

3. Определение биохимических характеристик стартового полиферментного дигестивного потенциала новорожденных следует проводить в соответствии с алгоритмом, изложенным в методических рекомендациях, утвержденных ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (Краснодар, 2018).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большая вариабельность ферментных показателей сыворотки крови пуповины ограничивает их информативность в характеристике стартового дигестивного потенциала новорожденных с нормальным и неполным гестационными периодами, что требует продолжить поиск более надежных методов и кри-

териев количественной оценки данного актуального показателя готовности младенца к естественной лактотрофии.

Практический интерес представляет разработка программ, позволяющих по уровню определенных ферментов в содержимом желудка и сыворотке пуповинной крови с высокой достоверностью предсказать полиферментный статус системы пищеварения новорожденного с последующим включением их в медицинские системы поддержки принятия врачебных решений для определения оптимальных тактик ведения новорожденных детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. ***Пенжоян, Г.А. Гидролазы амниотической жидкости в комплексной характеристике новорожденных / Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько, В.А. Хорольский // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 60–67.**
2. Пенжоян, Г.А. Стартовый дигестивный потенциал системы пищеварения новорожденного ребенка / Г.А. Пенжоян, **Г.Ю. Модель**, Г.Ф. Коротько // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – № 2. – С. 20–27.
3. ***Модель, Г.Ю. Гидролазы крови пуповины в характеристике дигестивного потенциала новорожденного / Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3. – С. 97–102.**
4. ***Пенжоян, Г.А. Комплексная оценка дигестивного ферментного потенциала новорожденного / Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 137(1). – С. 3–7.**
5. ***Модель, Г.Ю. О липолизе и лактотрофии новорожденных и детей первого года жизни / Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько // Педиатр. – 2017. – № 2(8). – С. 4-10.**
6. ***Пенжоян, Г.А. Активность пищеварительных ферментов новорожденных как прогностический фактор эффективности грудного вскармливания / Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 27(5). – С. 39–47.**
7. ***Характеристика дигестивного потенциала и прогнозирование адекватности лактотрофии на основе изучения гидролаз желудочного аспирата новорожденных детей / Г.Ю. Модель, И.М. Быков, Г.А. Пенжоян, Е.Е. Брещенко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 5. – С. 50–53.**
8. ***Пат. № 2627432 Российская Федерация, МПКG01N 33/50. Способ определения готовности новорожденного ребенка к естественному молочному вскармливанию / Пенжоян Г.А., Модель Г.Ю., Коротько Г.Ф., Сысоева И.П. ; заявитель и патентообладатель. – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2»), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), Пенжоян Г.А.,**

Модель Г.Ю., Коротько Г.Ф., Сысоева И.П. – № 2016116458; заявл. 26.04.2016; опубл. 08.08.2017; Бюл. № 22.

9. ***Свидетельство для государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018613663. Определение стартового полиферментного дигестивного потенциала новорожденного / Халафян А.А., Коротько Г.Ф., Акиньшина В.А. Модель Г.Ю.; правообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России); заявка № 2018611050 от 05.02.2018; зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 21.03.2018.**

***** – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.