

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОЛОДКИНА ЕЛЕНА ВИТАЛЬЕВНА

ГОМЕОСТАЗ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ
В СИСТЕМЕ «МАТЬ – ПЛОД – НОВОРОЖДЕННЫЙ –
ГРУДНОЙ РЕБЕНОК»

1.5.5 – физиология человека и животных

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, член-корр РАН
профессор Галагудза Михаил Михайлович

Санкт-Петербург - 2025

Оглавление

Введение.	6
Глава 1. Гомеостаз ферментов пищеварительных желез в женском организме и пути его обеспечения.	19
1.1. «Судьба» инкретируемых ферментов в организме.	19
1.1.1. Эндосекреция и рекреция ферментов и их значимость в гомеостазе.	19
1.1.2. Источники инкреции гидролаз.	20
1.2. Инкретируемые ферменты в системе гомеостаза и их роль.	22
1.2.1. Физиологическое значение инкреции ферментов.	22
1.2.2. Анаболическая и регуляторная роль инкретируемых ферментов.	23
1.3. Пути гомеостазирования эндосекретируемых ферментов.	27
1.3.1. Инкретируемые ферменты, интеральный и энтеральный гомеостаз.	27
1.3.2. Механизмы гомеостазирования пищеварительных ферментов.	29
1.3.3. Ренальное и экстраренальное выделение пищеварительных ферментов из организма.	32
1.3.4. Ферментемии по классу трансаминаз и их связь с гидролазами крови.	35
1.4. Интегральный гомеостаз в системе «Мать – плод – новорожденный».	40
1.5. Организм женщины при беременности.	46
1.6. Трофологические аспекты процесса беременности.	50
1.7. Питание при беременности.	56
1.8. Состояние пищеварительной системы у беременных женщин.	58

1.9. Инкреция ферментов пищеварительными железами и пути поддержания гомеостаза гидролаз при беременности.	63
Глава 2. Материалы, методы и объем проведенных исследований.	80
2.1. Материалы исследования.	80
2.2. Клинико-лабораторная характеристика беременных и небеременных женщин.	82
2.3. Основные методы определения активности ферментов.	84
2.3.1. Тирозиновый метод определения пепсиногена.	84
2.3.2. Определение активности амилазы.	86
2.3.3. Определение активности щелочной фосфатазы.	87
2.3.4. Определение активности липазы.	88
2.3.5. Определение активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ).	88
2.4. Объем проведенных исследований.	90
Глава 3. Инкреция и выделение ферментов при беременности и после родов.	91
3.1. Эндосекреция пищеварительных ферментов в кровь и ферментемии.	91
3.2. Роль слюнных желез в рекреции и гомеостазе гидролаз.	99
3.3. Ренальное выделение (экскреция) в механизмах гомеостаза инкретируемых ферментов при беременности.	107
3.4. Энтеральные механизмы рекреции и экскреции ферментов.	114
3.5. Инкреция и выделение из крови пищеварительных ферментов у женщин с различной массой тела плода.	122
Глава 4. Гидролитическая и трансаминазная активность биологических жидкостей у небеременных, беременных женщин и рожениц.	133

4.1. Пепсиная и протеолитическая активность биологических жидкостей при низких (рН 1,5-2,0) и высоких значениях рН среды при беременности.	133
4.2. Амилолитическая активность сыворотки крови, слюны, мочи и копрофильтрата у женщин до и после родов.	148
4.3. Распределение липолитической активности в биожидкостях организма небеременных и беременных женщин.	155
4.4. Щелочнофосфатазная и трансаминазная активности биожидкостей и их изменения при беременности и после родов	163
Глава 5. Ферменты, обеспечивающие аутолитическое пищеварение плода в условиях гематотрофного и амниотрофного питания.	178
5.1. Гидролазы и трансаминазы в гомогенате плаценты.	178
5.2. Ферментативная активность амниотической жидкости.	183
5.3. Пуповинная кровь — источник ферментов гематотрофного питания.	188
5.4. Гидролитическая и трансаминазная активности мочи и копрофильтрата у новорожденных детей на первые и пятые сутки жизни.	194
Глава 6. Ферменты аутолитического пищеварения при лактотрофном питании новорожденного ребенка.	204
6.1. Пепсиноген и пепсиная активность молозива и грудного молока.	205
6.2. Амилаза в молозивно-лактотрофном питании новорожденного.	208
6.3. Липолитическая активность секрета молочных желез женщин.	210

6.4. Выделение щелочной фосфатазы и трансаминаз в молоке на первые и пятые сутки после родов.	211
6.5. Ферменты сыворотки крови женщин и происхождение гидролаз молозива и грудного молока.	214
6.6. Ферменты околоплодной жидкости и их взаимосвязь с гидролазами женского молока.	217
Глава 7. Активность ферментов в плаценте и пуповинной крови у рожениц с нарушением углеводного обмена	221
Глава 8. Обсуждение результатов исследования.	227
Заключение.	254
Выводы.	260
Практические рекомендации.	262
Список литературы.	263

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ключевые положения современной физиологии пищеварения, изложенные в трудах Г.Ф. Коротько, отводят первостепенную роль пищеварительным железам. Их клетки-гланулоциты продуцируют ферменты-гидролазы, которые обеспечивают последующее расщепление питательных веществ в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Образовавшиеся компоненты затем поступают в кровь и лимфу, где используются в качестве энергетических и структурных материалов [Коротько Г.Ф., 2007, 2018].

Существенным развитием данной концепции является утверждение, что ферменты выделяются клетками пищеварительных желез не только в протоки и просвет ЖКТ, но и частично в системный кровоток в рамках процесса, известного как инкреция [Камакин Н.Ф., 2017]. После попадания в кровь инкретируемые ферменты претерпевают сложные метаболические преобразования, включая адсорбцию и транспорт белками и клетками крови, катаболизм, а также почечное и внепочечное выведение. В ходе рекреции энзимы, циркулирующие в крови, могут снова возвращаться в состав биологических жидкостей (слюна, желчь) либо окончательно выводиться из организма с мочой, потом и иными секретами [King J.C., 2018; Коротько Г.Ф., 2019]. Особую сложность эти процессы обретают в целостной системе «Мать — плацента — плод — новорожденный». В настоящее время для изучения распределения ферментов в биологических жидкостях применяется интегративный подход, рассматривающий целостные системы «Беременная - плацента - околоплодные воды - плод» и «Мать - грудное молоко - младенец» [Коротько Г.Ф., 1985, 2017; Камакин Н.Ф., 1985, 2016; Цапок П.И., 2003].

Ключевая роль в регуляции молекулярных процессов на уровне креаторных связей между клетками отводится гидролазам. Их источником служат пищеварительные железы, которые инкретируют эти ферменты в кровь и лимфу в ответ на сдвиги во внутренней среде организма [Камакин

Н.Ф., 1985, 2017]. Наиболее выражено это проявляется в критические фазы индивидуального развития, сопровождающиеся активным течением регенерации, апоптоза и становления систем формирующегося организма. Максимальная интенсивность данных процессов характерна для внутриутробного периода, когда происходит становление реактивности, адаптационных и восстановительных механизмов, а также закладка всех структур организма.

Формирование целостной функциональной системы «Мать-плод» требует оптимальных условий. При этом развитие плода находится под комплексным влиянием как состояния материнского организма, так и функционального потенциала плаценты [Циркин В.И. и соавт., 2018]. В рамках указанной системы гомологичные органы матери и плода функционируют по принципу прямого взаимодействия «орган к органу», что позволяет компенсировать нарушения в одном из них за счет функциональных изменений в другом [Апанасенко Г.Л., Попова Л.А., 2000].

Пищеварительный тракт, формирующийся одним из первых в онтогенезе, обеспечивает организм пластическими и энергетическими ресурсами. Поступление с пищей вещественных, энергетических и информационных компонентов обуславливает ее непосредственное влияние на обмен веществ и физиологические функции, что позволяет, согласно И.И. Брехману, рассматривать питание как наиболее тесную форму взаимодействия со средой.

Проведенные ранее изыскания были сконцентрированы на определении активности отдельных пищеварительных ферментов в крови и моче у женщин в период беременности [Туголуков В.Н., 1972; Сафаров А.И., 1972; Халимжанова М., 1971]. В результате было установлено, что во время гестации наблюдаются закономерные изменения активности гидролаз в плазме периферической крови и их выведения с мочой [Положенкова Л.А. с соавт., 1979, 1983, 1987].

Г.Ф. Коротько и В.Р. Канторович установили, что на сроке 4-7 месяцев беременности происходит снижение активности пепсиногена в сыворотке крови с возвратом к первоначальным значениям в последний месяц гестации. В третьем триместре отмечался рост активности сывороточного пепсиногена. На следующие сутки после родоразрешения данный показатель существенно возрастал, возвращаясь к исходному уровню лишь к 120-140 дню послеродового периода.

С.М. Уманский зафиксировал, что выведение пепсиногена с мочой увеличивается, начиная с 4 месяца беременности, и приходит к норме спустя 30 дней после родов. Аналогичные изменения экскреции уропепсиногена наблюдала М.М. Халимжанова, которая также выявила снижение активности фермента при токсикозах беременности. Исследователем были отмечены различия в динамике показателей плазменного и уропепсиногена на протяжении гестации.

К.И. Абдусаламова выявила специфическую динамику активности пепсиногена в крови: снижение в первом триместре; повышение во втором триместре, не достигавшее показателей небеременных женщин; и снижение в третьем триместре до уровня ниже контрольных значений.

Проведенные исследования ферментативной активности пищеварительных желез в период беременности, основанные преимущественно на экспериментальных данных, имеют уникальный характер. Значительный клинический материал был обобщен в трудах М.М. Шехтмана, где косвенно отражена роль инкретируемых ферментов и их участие в метаболизме [Коротько Г.Ф., 2003, 2016].

Несмотря на накопленный массив сведений, изменение активности инкретируемых пищеварительными железами ферментов в предродовом и послеродовом промежутках остается изученным фрагментарно и требует дополнительного углубленного изучения.

Согласно позиции Г.Ф. Коротько, источниками ферментов в крови выступают glanduloциты пищеварительных желез, поставляющие энзимы во

внутреннюю среду организма посредством эндосекреции или инкреции. Активность пепсиногена в сыворотке крови и моче снижается лишь при значительном уменьшении пептического потенциала желудка или других желез, то есть при сокращении количества главных клеток, продуцирующих гидролазы. При физиологической беременности столь выраженного снижения этого потенциала не происходит, а наблюдаемые изменения уровня гидролаз в крови и моче отражают перераспределение баланса между экзосекрецией и инкрецией на фоне повышения гидростатического сопротивления оттоку секрета.

Возрастание давления внутри желудка вызывает уменьшение секреторной активности в желудочно-кишечном тракте, но в то же время активизирует поступление пепсиногена в кровь. Данное обстоятельство может объяснять повышенное выделение уропепсиногена [Шехтман М.М., Коротько Г.Ф., Бурков С.Г., 1989, 2015].

Усиленное выделение пепсиногена в системный кровоток может указывать на существование функциональной потребности во взаимодействии между организмами матери и плода. Инкретируемый пепсиноген обладает способностью стимулировать анаболические процессы [Камакин Н.Ф., 1985], и, переносясь в околоплодные воды, потенциально способен участвовать в процессах аутолитического расщепления питательных веществ [Аршавский И.А., 1967; Уголев А.М., 1980] в условиях амниотрофного питания [Коротько Г.Ф., 1980, 1983, 1987; Камакин Н.Ф., 1985; Камакин Н.Ф. с соавт., 2000, 2001, 2002].

Ферменты-гидролазы обеспечивают последовательную, конвейерную работу пищеварительной системы, всасывание питательных компонентов в кровь и лимфу [Уголев А.М., 1991; Шлыгин Г.К., 2001], а также участвуют в питании плода у беременных женщин посредством транспорта питательных веществ и гидролитических ферментов через амниоплацентарный и гематомаммилярный барьеры.

Сложность структурной организации органов и систем организма обуславливает их мультифункциональность и широкие возможности для адаптивных перестроек [Уголев А.М., 1985, 1987], в том числе и межорганизменных, в системе «Мать - плод».

Пищеварительный тракт и его железистый аппарат реализуют не только экзокреторную, но и эндокреторную функцию, в результате чего в интерстиций, кровь и лимфу поступают физиологически активные вещества пептидной гормональной и энзимной природы. Принцип мультифункциональности ставит ряд вопросов о полипотентности ферментов, продуцируемых разными glanduloцитами и проявляющих специфические пищеварительные и неспецифические свойства в различных биологических средах организма [Уголев А.М. с соавт., 1992; Тимофеева Н.М., 1993, 2000, 2001].

Системный анализ динамики развития взаимоотношений плода и организма матери способен более полно раскрыть физиологическую роль поддержания постоянства уровня ферментов, инкретированных в кровь пищеварительными железами беременной женщины.

Описана система обеспечения ферментного гомеостаза, предотвращающая значительные отклонения в сторону гипо- и гиперферментемий, которые отражают дисбаланс путей гомеостазирования и служат диагностическими критериями выраженности как физиологических (беременность), так и патологических состояний [Ильин В.С. с соавт., 1981; Камакин Н.Ф., 1985, 1995; Вилкинсон Д., 1981; Логинов А.С., Амиров Н.Ш., Черноярова О.Д., 1982].

Эндокретированные пищеварительными железами ферменты принимают непосредственное участие в межутробном обмене белков (протеазы), углеводов (амилазы) и липидов (липазы) [Wingut D.L., 1984; Коротько Г.Ф., 1995, 2000; 2005, 2007; Медведев с соавт., 1992].

Метаболическое преобразование и распределение ферментов пищеварительных желез представляет собой сложный процесс,

охватывающий их синтез, выделение, адсорбцию и перенос белками и клетками крови, катаболизм, почечное и внепочечное выведение, а также регуляторную деятельность. Особую сложность путь этих энзимов приобретает в интегрированной системе «Мать — плацента — плод — новорожденный». В течение гестации расход указанных веществ закономерно увеличивается. Использование методологии оценки гомеостатических систем дает возможность раскрыть физиологическое значение инкреции пищеварительных ферментов в целом, и, в частности, продемонстрировать его особенности у женщин с различной массой тела вынашиваемого плода.

Особый научный интерес представляют данные по гомеостазу гидролаз в сочетании с трансаминазами, которые совместно со щелочной фосфатазой участвуют в транспортно-энергетических процессах, протекающих в сложных гистогематических барьерах.

Беременность представляет собой уникальное метаболическое состояние. Согласно данным А.Е. Heazell, у женщин с нарушением углеводного обмена после первого триместра гестации наблюдается дефицит амилазы и липазы в сыворотке крови [Heazell A.E. et al., 2006; Wu P. et al., 2023]. При этом в литературе отсутствуют сведения об активности гидролитических ферментов в ткани плаценты и пуповинной крови у беременных с нарушением углеводного обмена в сравнении со здоровыми родильницами, что требует проведения дополнительных исследований.

Цель исследования: изучить особенности распределения инкретируемых пищеварительными железами ферментов у небеременных и беременных женщин с различной массой тела плода, а также установить пути и механизмы гомеостаза ферментов в системе «Мать — плод — новорожденный — грудной ребенок».

Задачи исследования:

1. Исследовать гомеостаз и распределение инкретируемых пищеварительными железами ферментов и трансаминаз в системе

«Мать – плод – новорожденный – грудной ребенок» и влияние факторов беременности на гидролитическую активность биологических жидкостей.

2. Изучить особенности распределения пепсиногена в организме матери, плода и новорожденного путем оценки протеолитической активности широкого спектра биологических сред (сыворотки крови, слюны, мочи, копрофильтрата, околоплодных вод, гомогената плаценты, пуповинной крови, молозива и грудного молока, кала и мочи новорожденного) в широком диапазоне pH среды, включая анализ пепсинолитической активности.
3. Определить динамику амилолитической, липолитической, щелочнофосфатазной и трансаминазной активности крови у женщин по триместрам гестации и в послеродовом периоде, сопоставив ее с активностью соответствующих ферментов в слюне, моче и копрофильтрате в зависимости от массы тела плода.
4. Изучить активность амилазы, липазы, щелочной фосфатазы и трансаминаз в амниотической жидкости, пуповинной крови и гомогенате плаценты у женщин, охарактеризовав распределение энзимов в системе «Мать - плацента – амниотическая жидкость - плод - новорожденный ребенок».
5. Установить уровень протеолитической, амилолитической, липолитической, щелочнофосфатазной и трансаминазной активности в молозиве и грудном молоке на пятые сутки у родильниц.
6. Провести сравнительный анализ ферментного состава молозива и молока лактирующих женщин с активностью гидролаз и трансаминаз в крови в послеродовом периоде у женщин, имевших различную массу тела плода.
7. Исследовать активность пепсиногена, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы и трансаминаз в моче и копрофильтрате у новорожденных детей на первые и пятые сутки жизни.

8. Изучить особенности ферментативной активности щелочной фосфатазы, амилазы и липазы в пуповинной крови и плаценте у рожениц с нарушением углеводного обмена в сравнении с женщинами без данной патологии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Инкретируемые в организме беременной женщины пищеварительные ферменты имеют специфическое распределение в биологических средах и жидкостях. При этом характер распределения ферментов и их активности зависят от триместра беременности.

2. Пепсиноген, амилаза, липаза и щелочная фосфатаза в слюне, моче, амниотической жидкости, копрофильtrate, гомогенате плаценты, молозиве и грудном молоке имеют в основном рекреторно-экскреторное происхождение.

3. Роль инкретированных гидролаз в метаболических процессах подтверждается их анаболическими эффектами в системах «Материнский организм – плацента - амниотическая жидкость - плод» и «Мать – молозиво – грудное молоко – новорожденный ребенок».

4. Инкретируемые и рекретируемые пищеварительные ферменты полифункциональны в зависимости от локализации их в жидкостных секторах организма.

5. Индикация гидролаз, особенно щелочной фосфатазы, наряду с трансаминазами служит показателем состояния проницаемости различных гистогематических барьеров.

Концепция работы

Основой концепции данного исследования является положение о том, что поступление ферментов из клеток пищеварительных желез в системный кровоток и последующее обнаружение соответствующих гидролитических активностей в различных биологических жидкостях предопределяет физиологическую значимость феномена инкреции. Для доказательства биологической роли инкретируемых гидролаз в качестве модельной системы использована целостная система «Мать — плод — новорожденный —

грудной ребенок» с ее структурно-функциональными компонентами (плод, плацента, пуповина, амнион, новорожденный, лактирующие грудные железы) и биологическими жидкостями (кровь, околоплодные воды, молозиво, грудное молоко) в динамике развития беременности и послеродового периода.

Избранный подход к решению поставленной проблемы является рациональным с позиции онтогенетического метода, учитывающего межсистемные и межорганизменные отношения и связи, в реализации которых определенную роль играют циркулирующие в крови ферменты пищеварительных желез. Эти ферменты обеспечивают амниотрофное и лактотрофное питание, соответственно, плода и новорожденного, посредством механизмов аутолитического пищеварения.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное энзимологическое исследование биожидкостей небеременных, беременных женщин (в разрезе триместров гестации) и рожениц (в послеродовом периоде), в рамках которого изучена активность гидролаз (пепсиноген, амилаза, липаза, щелочная фосфатаза) и трансаминаз — аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Впервые в полном объеме изучены пути и механизмы распределения ферментов, инкретируемых пищеварительными железами у женщин, вынашивающих плод с разной массой тела.

Впервые выдвинуто и научно обосновано предположение о возможном участии инкретируемых ферментов организма беременных в реализации гематотрофного и амниотрофного питания плода за счет механизмов аутолитического пищеварения в его пищеварительном тракте.

Изучен ферментативный состав молозива и грудного молока в критический период перехода от амниотрофного питания плода к лактотрофному питанию новорожденного. Установлено, что гидролазы

незрелого (молозиво) и зрелого молока обладают неодинаковой активностью, обеспечивающей аутолиз белков, углеводов и липидов.

Впервые проведены исследования ферментативной активности в копрофильtrate и моче новорожденного в системе «Мать - грудной ребенок». Полученные результаты соотнесены с особенностями распределения пищеварительных ферментов в организме матери в терминальные сроки гестации.

Впервые получено ферментное обоснование последовательной смены типов питания в онтогенезе: в эмбриональном, плодном периодах и в периоде грудного возраста. Установлено, что трофобластический и гематотрофный типы сменяются амниотрофным питанием у плода с последующей перестройкой на молозивно-лактотрофное питание у новорожденного ребенка. Данная последовательность подтверждается наличием аутолитического пищеварения, обеспечиваемого гидролитическими ферментами инкреторного происхождения, идентифицированными по их активности в плазме крови беременных, амниотической жидкости, молозиве и грудном молоке.

Впервые выявлено, что нарушения углеводного обмена у беременных женщин приводят к значительным изменениям активности амилазы и щелочной фосфатазы в гомогенате плаценты и пуповинной крови.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены принципиально новые фундаментальные сведения, раскрывающие физиологическое значение инкреции ферментов пищеварительных желез в системный кровоток в рамках изучения взаимосвязей в системе «Материнский организм — плод — новорожденный». Выявлены и подвергнуты систематизации закономерности пространственно-временного распределения энзимов в функциональных системах «Мать — плацента — околоплодные воды — плод» и «Мать — лактирующая молочная железа — молозиво, молоко — грудной ребенок». Установлено, что транспорт ферментов через гистогематические барьеры

осуществляется по направлению от беременной женщины к плоду и от кормящей матери к младенцу, при этом проницаемость указанных барьеров обладает избирательным, дифференцированным характером [Коротько Г.Ф., 2003].

Показано, что в период гестации поддержание гомеостаза гидролаз обеспечивается за счет активации специфических механизмов, отличающихся от таковых у небеременных женщин. Ключевыми адаптационными механизмами являются: перераспределение секреторно-инкреторных процессов в glanduloцитах на фоне повышенного расхода гидролаз развивающимся плодом; активное потребление ферментов грудным ребенком в составе молозива и молока для обеспечения аутолитического пищеварения при амниотрофном и лактотрофном питании.

Установлено, что материнский организм формирует уникальную метаболическую среду для внутриутробного развития плода, в то время как плод активно влияет на трофические и пищеварительные аутолитические процессы посредством инкретированных и рекретируемых ферментов неплодного происхождения. Обнаружена взаимосвязь между состоянием и степенью зрелости плода и особенностями ферментного гомеостаза женщины. Впервые показано непосредственное участие инкретируемых ферментов в организации межорганных, системных и межорганизменных связей у женщин в период гестации и после родов.

Полученные результаты имеют существенное практическое значение для разработки неинвазивных беззондовых способов оценки состояния системы распределения пищеварительных ферментов. Предложены новые диагностические подходы, основанные на определении рекреторной активности слюнных желез, экскреторной функции почек и кишечника с учетом показателей гидролитической активности слюны (саливадиагностика), мочи (уродиагностика) и копрофильтрата (копродиагностика). Разработанные методики позволяют проводить

динамический контроль за функционированием пищеварительной системы без применения инвазивных процедур.

Выявленные закономерности открывают новые перспективы для понимания механизмов адаптации пищеварительной системы при физиологической беременности и могут служить основой для разработки критериев диагностики нарушений пищеварительного гомеостаза в акушерской практике. Полученные данные важны для совершенствования подходов к нутритивной поддержке беременных и кормящих женщин, а также для разработки стратегий ранней диагностики метаболических нарушений в системе «Мать-плод».

Апробация диссертации

Материалы диссертационного исследования были представлены и получили оценку в ходе ряда авторитетных научных форумов. Среди них: IV–X Международные конгрессы «Энтеральное и парентеральное питание» (г. Москва, 2000–2006 гг.); V Международная конференция, посвященная 55-летию Института возрастной физиологии РАО «Физиология развития человека» (Москва, 2000); V (XVIII) Всероссийский физиологический съезд (Казань, 2001); V–VI Международные научные семинары «Биотехнология, экология, медицина» (Москва, Киров, 2002–2003).

Результаты работы также докладывались на VII Конгрессе педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее» (Москва, 2002); Международной научной конференции «Физиология развития человека» (Москва, 2004); V Съезде Общества гастроэнтерологов России (Москва, 2005); I Съезде физиологов СНГ (Сочи-Дагомыс, 2005); VI и VII съездах Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2006, 2007).

Кроме того, материалы были представлены на X Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2009); XIII Международном конгрессе «Парентеральное и энтеральное питание» (Москва, 2010); VIII и XI Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала:

проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2013, 2016); XV и XVII Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2020, 2022); IX Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2025).

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 79 печатных научных трудов. Из них 20 работ размещены в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии (ВАК). Результаты исследований также представлены в двух авторских монографиях: «Гомеостаз инкретируемых ферментов у женщин при беременности и в период грудного вскармливания» и «Ферментный гомеостаз у женщин при беременности, в зависимости от срока и вида родоразрешения».

ГЛАВА 1. ГОМЕОСТАЗ ФЕРМЕНТОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ И ПУТИ ЕГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

1.1. «Судьба» инкретируемых ферментов в организме.

1.1.1. Эндосекреция и рекреция ферментов и их значимость в гомеостазе.

В процессе секреторного цикла синтезируемые glanduloцитами пищеварительных желез проферменты в основном экзосекретируются и частично подвергаются эндосекреции или транспортируются (инкретируются) в кровь и лимфу [3, 84]. Затем, распределяясь в организме между органами, инкретируемые ферменты подвергаются ретенции, анаболизации, экскреции, ресекреции, а также рекреции путем транцитоза посредством пиноцитоза и антипиноцитоза [3, 4, 28, 35, 79, 84, 92, 356].

Рекреция пищеварительных ферментов четко выражена в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [53, 54, 74, 76, 79]. Экспериментально в опытах на животных (собаках) доказано, что 20-25% инкретируемых ферментов рекретируется изолированными отделами тонкой кишки [53, 54] без учета их выделения в составе кала.

Рекретируемые ферменты участвуют в полостном и пристеночном гидролизе [74, 76, 79, 144, 146]. Возможно участие в этом пищеварении и экзосекреторных ферментов, которые не подвергались деградации после их секреции в вышележащих отделах ЖКТ [55, 67, 68].

В тонком кишечнике в нормальных условиях формируется химус [72, 83], являющийся питательной средой для эубиотических симбионтов толстой кишки, нарушение состава которой приводит к дизбиозу [14, 161, 263, 265]. Наряду с симбиотным пищеварением при участии ферментов бактериальной флоры здесь происходит дальнейший гидролиз непереваренных продуктов ферментами рекреторного и экзосекреторного происхождения [6, 74, 76, 82]. В отсутствии микроворсинчатого аппарата в

толстой кишке бактериальные клетки служат структурами, сорбирующими ферменты.

Таким образом обеспечивается надежность и резервирование механизмов осуществления гидролитических процессов и экономизация ферментовыделительной деятельности пищеварительных желез за счет поддержания гомеостаза инкретируемых гидролаз в организме.

1.1.2. Источники инкреции гидролаз.

Не останавливаясь на истории вопросов инкреции ферментов, которая обстоятельно дана в работах Г.Ф. Коротко (2002-2007), обращаем внимание на то, что поступление гидролитических ферментов в системный кровоток обеспечивается рядом пищеварительных желез, к которым относятся: слюнные, желудочные, поджелудочные железы, печень и тонкая кишка [78, 79, 80].

Плазмопепсиноген имеет один источник происхождения – главные пептические клетки желудочных желез (пепсиногены 1 и 2). Другие ферменты крови отличаются множественностью происхождения [3, 165, 219]. Так, амилалитическая активность плазмы крови человека обеспечивается α -амилазой двух энзимных типов: панкреатической (р-тип) и слюнной (s-тип), продуцируемыми соответственно поджелудочной и слюнными железами [35, 41, 51, 52, 70, 81, 303]. Вместе с тем амилалитическая активность обнаруживается в широком спектре тканей: легкие, печень, тонкая кишка, почки, мышцы, маточные трубы, жировая ткань [70, 73, 78, 81, 83], но нельзя утверждать, что каждая из них синтезирует и высвобождает значительное количество амилазы в кровоток.

У здорового человека амилалитическая активность сыворотки крови на 40-50% обеспечивается панкреатической α -амилазой [70, 72, 73].

Каждая из амилаз имеет несколько фенотипов, которые отличаются рядом физико-химических свойств, обладают разным почечным клиренсом и неодинаковым периодом полураспада в организме [328, 358, 361]. Layer P. с

соавторами [282] указывают на особенности соотношения р- и s-амилаз в сыворотке крови, определяемые генетическими факторами.

В системном кровотоке амилазы присутствуют в двух основных формах: свободной и ассоциированной с белковыми компонентами плазмы (сыворотки) крови, а также с форменными элементами. Установлено, что амилолитической активностью обладают не только специфические изоферменты, но и белки плазмы - альбумины и все фракции глобулинов [72, 78, 81, 165, 254, 258, 280, 300, 303, 353]. Образование таких фермент-белковых комплексов представляет собой один из ключевых механизмов депонирования амилазы, что обеспечивает поддержание ферментативного гомеостаза организма посредством динамического регулирования силы связывания (аффинности) в зависимости от развития гипо- или гиперамилаземических состояний [72, 78, 81, 165, 254, 258, 280, 300, 303, 353].

В клинической практике общепринятым является измерение активности липазы в сыворотке крови. Данный фермент имеет панкреатический и, в меньшей степени печеночный генез. Кроме того, данный фермент выявляется в эритроцитах и лейкоцитах [71, 78, 82, 152, 191, 198, 285, 289, 328, 344]. Сывороточная и эритроцитарная липолитические активности меняются независимо друг от друга. Диагностическая ценность сывороточной липазы оценивается неоднозначно. Многочисленные исследования отмечают различный временной профиль изменения амилолитической, липолитической активностей крови при остром панкреатите, что объясняется инертностью липолитической активности [48, 113, 197, 201, 225, 281].

Что касается механизмов ферментации по классу пищеварительных гидролаз, то указывается не только на инкреторное, но и резорбционное происхождение (всасывание в кишечнике) [176, 232, 236, 262, 263, 302].

Согласно мнению V. Varro, появление ферментов пищеварительных желез в кровотоке обусловлено деструкцией их glanduloцитов [371].

1.2. Инкретируемые ферменты в системе гомеостаза и их роль.

1.2.1. Физиологическое значение инкреции ферментов.

Физиологическая значимость процесса инкреции пищеварительными железами проферментов остаются окончательно не раскрыты. Наиболее разработана регуляторная роль транспортируемых из ЖКТ ферментов в кровь и лимфу гидролаз. Однако судьба их, полупериод существования и поэтапная деградация до активных пептидов и, наконец, аминокислот дают основание судить о многообразии проявления свойств этих белковых структур, временно циркулирующих в крови, не подвергшихся утилизации, ренальному и экстраренальному выделению, рекреции и ресекреции [72, 74, 75, 79].

Подвергнут анализу фактический материал экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих гипотезу об информационной роли гидролаз и продуктов их деградации в организме [3, 53, 54, 55, 132].

Результаты анализа данных опытов на животных показали, что разные ферментные препараты, введенные парентерально в микродозах, оказывают специфическое влияние не только на железы, где они продуцируются (торможением, ретроингибированием), но и на синтез ферментов других смежных желез (стимуляция, модуляция) [53, 54, 79, 80].

Продукты деградации (фрагментации) фермента при его активации обладают модулирующим влиянием на анаболические и регуляторные процессы [75, 91].

Фрагменты (фракции) распада пепсиногена, полученные Л.М. Саидбаевой разделением путем гель-фильтрации на хроматографических колонках и введенные животным парентерально вызывали неоднозначные эффекты на секреторную, ферментосинтезирующую и выделительную функции пищеварительных желез и митохондриальный аппарат печени [74]. Аналогичные эффекты получены при применении регуляторных пептидов (лейэнкефалин и его аналог – даларгин) и блокаторов их рецепторов (налоксон), а также производных отдельных аминокислот [3, 8, 9, 91]. Это

позволяет судить о принципе каскадности в регуляции деятельности пищеварительных желез, основанном на метаморфозе структуры инкретируемых гидролаз, поэтапной деградации молекул ферментов, в результате ограниченного протеолиза [77] и дальнейшего полного распада пептидных остатков до аминокислот, оставляя за собой след влияний на секреторные процессы [53, 55, 180, 333].

Физиология эндосекреции пищеварительными железами является наименее разработанной теоретической проблемой. Этот раздел физиологии не привлекает к себе внимание исследователей, хотя клиницисты часто используют определение ферментов пищеварительных желез в крови и моче, особенно при далеко зашедшей патологии органов–продуцентов энзимов. Это объясняется клиническим эмпиризмом и прагматичностью в условиях объективной недостаточно теоретически разработанности вопросов эндосекреции ферментов пищеварительными железами [74, 78, 79, 80]. Тем не менее, ряд ключевых аспектов остаётся невыясненным. К ним относятся механизмы, посредством которых пищеварительные железы осуществляют эндосекрецию ферментов, физиологическая роль их попадания в кровоток, а также пути поддержания ферментного гомеостаза организма. Изменение последнего отмечается при многих физиологических (в частности, при беременности) и патологических процессах.

1.2.2. Анаболическая и регуляторная роль инкретируемых ферментов.

Роль инкретируемых гидролаз остается загадочной, хотя известно, что, транспортируясь в кровь, они участвуют в метаболизме соответствующих нутриентов. Показано анаболическое влияние ферментов. Описаны регуляторные эффекты проферментов, зимогенов, фрагментов, олигопептидов и аминокислот, участвующих в секреторной деятельности желез, продуцирующих собственные ферменты [3, 74, 75, 76, 77, 79, 283].

Регуляторная роль заключается в ретроингибировании продукции ферментов собственными glanduloцитами и в активации смежных желез, а также в обеспечении каскадности взаимодействия между системами и органами по принципу креаторной связи, в межорганизменных отношениях («Мать – плод - новорожденный»). Молекула фермента может служить «шаблоном» для индуцированного синтеза гидролаз в раннем онтогенезе [6, 7].

Анаболические влияния проявляются в участии ферментов в обмене соответствующих им веществ с обеспечением питания (автотрофии, гетеротрофии, трофобластического, гематотрофного, амниотрофного и лактотрофного типов), пищеварения (аутолитического, симбионтного) с его мембранным и полостным компонентами [6, 7, 144, 146, 182]. Рекретируемые и ресекретируемые ферменты участвуют в создании энтерального гомеостаза наряду с гомеостазированием их в крови [69, 96, 161].

Рекретируемые в составе слюны ферменты других желез также участвуют в этапах пищеварения (аналогично аутолитическому) – вспомогательная, дублирующая роль [70, 72, 81, 264].

С продукцией ферментов в железистых элементах секреторного аппарата с разной выраженностью и направленностью экзо- и эндосекреции этих биологически активных веществ эволюционно связан синтез пептидов в пищеварительном тракте, а также последующая дифференциация ферментовыделительной и гормонпродуцирующей функций glanduloцитов. Сохраненный атавизм имеет, по-видимому, биологический «смысл» как способ взаимовлияния инкретируемых ферментов и регуляторных пептидов в механизмах, обеспечивающих анаболизм. Эта сторона проблемы участия ЖКТ в межутробном обмене веществ, поднятая еще И.П. Разенковым, остается актуальной и окончательно невыясненной [72, 91, 109, 145, 147, 245, 294, 303].

Системный анализ изученных результатов с привлечением данных литературы этого плана позволили сделать заключение о пептид-энзимной

регуляции поджелудочной железы и об участии ЖКТ в межуточном обмене посредством инкретируемых ферментов. Синтез и инкреция ферментов и пептидных регуляторов сосуществуют, причем протеазы обеспечивают ограниченный протеолиз и процессинг над пептидами, активацию проферментов и их фрагментацию [8, 9, 91, 202, 203, 239].

Анализ многочисленных исследований по изучению роли инкретируемых пищеварительными железами ферментов на основании данных, полученных школой профессора Г.Ф. Коротько, привел к проблеме непищеварительных свойств и функций ферментов [74, 75, 146].

Гидролитические свойства пищеварительных ферментов проявляются в пищеварительном тракте. Эти же биологически активные белковые молекулы, будучи инкретированными в кровь и лимфу, обладают способностью включаться в транспортные и регуляторные процессы и влиять на метаболизм [53, 54, 55].

Транспортные функции ферментов обеспечивают поступление самих ферментов (энзимов и энзимогенов) в биологические среды организма (в кровь и лимфу, интерстиций) путем эндосекреции, истинной инкреции и резорбции. Ферменты пищеварительных желез участвуют в формировании транспортных пулов на мембранах энтероцитов [55, 144, 145, 298], преодолевают гистогематические барьеры разной конструкции (гемоцитарные, барьеры различных органов, гематоэнцефалический барьер и другие) путем пиноцитоза в силу процессов рекреции, ресекреции, реабсорбции и экскреции [74, 75, 79, 87, 114, 145, 255, 260].

Наиболее сложны процессы, связанные с выделением ферментов почками (фильтрация, реабсорция, секреция), а также механизмы экскреции гидролаз потовыми железами, выделяющими пот гомеостатического или терморегуляторного «назначения» [165, 355]. Рекреция ферментов из крови происходит и слюнными железами, однако, со слюной они заглатываются с последующим участием в пищеварительных процессах [41, 51, 52, 66, 67, 70,

72, 81, 358]. Рекреторное происхождение имеют некоторые ферменты содержимого толстой кишки и кала [113, 158, 253].

Регуляторная роль гидролаз, кроме обеспечения адаптированности и координации секреции системы пищеварительных желез из полостей ЖКТ, заключается еще и во влиянии ферментов и продуктов из ограниченного протеолиза (регуляторных пептидов) и процессинга со стороны кровеносного русла [79, 80].

Анаболические влияния инкретируемых ферментов, выявленные по включению меченых аминокислот в органы и секреты, проявляются избирательно больше в зависимости от вида гиперферментемии [53, 119, 120].

Поддержание гомеостаза инкретируемых гидролитических ферментов осуществляется благодаря их избирательному распределению и накоплению в различных биологических жидкостях организма. Депонированные таким способом энзимы сохраняют способность мобилизоваться из циркуляторного русла в просвет желудочно-кишечного тракта. В пищеварительной системе эти ферменты активно включаются в гидролитические процессы в тех анатомических отделах, где отсутствует собственная секреторная активность, тем самым компенсируя недостаточность и поддерживая различные физиологические типы пищеварения [53, 54, 55, 76, 77].

Печени принадлежит важная депонирующая, деградирующая, инактивирующая функции в отношении ферментов. Поэтому важно определять трансаминазную, щелочнофосфатазную активность для оценки состояния гепато-лиенальной системы [28, 57, 93, 119, 120, 246]. Депонирование и транспорт ферментов осуществляются эритроцитами и плазменными белками, сорбирующими и десорбирующими ферменты [53].

Трансаминазы при их оптимальном соотношении регулируют метаболические процессы в организме. По АСТ и АЛТ и коэффициенту де Ритиса можно судить о «печеночном» или «сердечном» типе изменения и связанные с ним центральные или периферические метаболические сдвиги.

Щелочная фосфатаза рассматривается как регулятор, поддерживающий метаболический гомеостаз на органном уровне. [56, 98, 113, 119, 120, 187, 259, 268].

Следовательно, роль пищеварительных ферментов в организме полифункциональна. В ЖКТ ими поэтапно осуществляются гидролитические и транспортные процессы, обеспечивающие резорбцию мономеров. Здесь же проявляется их регуляторное значение посредством сорбционно-десорбционных механизмов, влияющих на ферментный «заряд» слизистой оболочки пищеварительного канала. Поддерживается внутриклеточный гомеостазис за счет изменения активности гидролаз в отношении субстратов и образующихся продуктов полного и неполного гидролиза [72, 74, 76, 80, 81].

1.3. Пути гомеостазирования эндосекретируемых ферментов.

1.3.1. Инкретируемые ферменты, интеральный и энтеральный гомеостаз.

Определена значимость инкретируемых (транспортируемых) в кровь и лимфу ферментов. Здесь они не проявляют, как в ЖКТ, гидролитических свойств, но обладают регуляторным и анаболическим эффектами. Эти эффекты ферментов избирательно проявляются в тех органах и тканях, куда энзимы или зимогены транспортируются [53, 54, 55]. Рекретируясь в составе кишечного сока, ферменты принимают участие в полостном и мембранном гидролизе веществ [144, 145, 146, 147] и гомеостазировании энтеральной среды в пищеварительный и межпищеварительный период [53].

По морфофизиологическим и клинико-экспериментальным работам, создана описательная модель пространственно-временного распределения в ЖКТ секретируемых, инкретируемых и рекретируемых ферментов в гетерофазных средах с проксимо-дистальным ингредиентом и неоднородной послойной локализацией гидролаз в структурах люмино-лимфогематического среза желудочно-кишечной трубки [54, 55, 76, 77, 145].

Принимая во внимание структурно-функциональную организацию стенки желудка и кишечника, особенности лимфо- и кровотока в них, изучены механизмы транспорта пищеварительных ферментов в двух направлениях – инкреторном и рекреторном. Эти пути обеспечивают гомеостазирование ферментов как в крови, так и в энтеральной среде. Процессы формирования энтерального и гематического ферментного гомеостаза связаны со свойствами и поведением ферментов на границах фаз неоднородных сред, где они участвуют в гетерофазном гидролизе и в гомеостазировании за счет сорбционных свойств волокнистых и клеточных структур от просвета кишки до межклеточных пространств и циркулирующих жидкостных регионов [31, 32, 54, 55, 74, 78].

Солюбирированные ферменты в полости ЖКТ «организуются» и, сорбируясь, изменяют свои гидролитические свойства. Сорбция происходит на волокнистых структурах пищи, на флокусах, слизистых комочках и десквамированных клетках, затем – на слизистых наложениях, гликокаликсе, мембранах энтероцитов и микроорганизмах, а далее – на внутренних мембранах клеток слизистой оболочки, в стромальных элементах стенки ЖКТ, капилляров, на форменных элементах крови (эритроцитах) и белках плазмы крови [55]. Впоследствии ферменты десорбируются и в солюбилизированной форме проходят порталную систему (большую роль в ферментном гомеостазе играет печень) и обнаруживаются в составе экскретов и биожидкостей (моча, пот, слезная жидкость, околоплодные воды, кал и др.). Имеются окольные пути, шунтирующие переход ферментов от пограничного слоя в кровь и в кишечное содержимое. Такую сложность транспорта ферментов необходимо учитывать при интерпретации принципов гомеостазирования гидролаз и других компонентов различных сред организма [53, 55].

Сформулированная в XVIII столетии Клодом Бернаром и Уолтером Кенноном парадигма гомеостаза (понятийная модель) сохраняет свою актуальность и продолжает углубляться. Стабильность внутренней среды

организма обеспечивается сложными гомеостатическими механизмами (гомеокинез), базирующимися на принципах многоуровневой регуляции. Наблюдается тесная взаимосвязь между внутренней и внешней средой, параметры которой опосредованно воздействуют на организм через такие системы, как дыхательная и пищеварительная. В желудочно-кишечном тракте происходит становление энтерального гомеостаза [53, 98], обеспечивающего устойчивость внутренней среды путем компенсации колебаний, возникающих при поступлении гетерогенной пищи. Пищевые массы, смешиваясь с секретами пищеварительных желез, преобразуются в химус, обладающий уникальными характеристиками для каждого отдела тонкой кишки. Примечательно, что исходный состав пищи определяет лишь приблизительно 10% сложного состава химуса, тогда как остальная часть формируется за счет продуктов переваривания, питательных веществ и процессов их усвоения. Значительный объем химуса образуется из секретов, содержащих компоненты внутренней среды организма в межпищеварительный период. Таким образом, секреторная и моторная функции ЖКТ представляют собой сложный защитный адаптационный механизм, активируемый в ответ на пищевые стимулы внешней среды. Ключевая задача этой физиологической реакции — обеспечение организма необходимыми ресурсами. Включение нового продукта в рацион питания вызывает системный ответ со стороны общего гомеостаза и специфически модулирует баланс отдельных метаболитов [49, 65, 96, 97, 125].

1.3.2. Механизмы гомеостазирования пищеварительных ферментов.

Структура механизмов, ответственных за поддержание ферментного гомеостаза, отличается гетерогенностью распределения и неодинаковой функциональной значимостью составляющих. Исследование процессов инкреции, рекреции и экскреции ферментов посредством анализа трех биологических сред (моча, слюна, копрофильtrat) с последующим сопоставлением их ферментативной активности как между собой, так и с

показателями крови, демонстрирует существование сложной системы взаимосвязей между указанными физиологическими процессами.

При оценке состояния печени в системе «Мать – плацента - плод» необходимо учитывать альтернативные пути поддержания ферментного гомеостазирования, такие как экстраренальная экскреция, ретенция, утилизация, депонирование и деградация ферментов [3, 5, 51, 52, 54, 91]. Согласно данным литературы, максимальный показатель рекреторно-экскреторного взаимодействия отражает потенциальную способность системы к гомеостазированию. Соответственно, его недостижение свидетельствует о ретенции ферментов в организме.

Отражением процесса инкреции ферментов пищеварительными железами в основном являются показатели их активности в крови и моче, а также соотношение между ними.

Известно, что синтез фермента, формирование гранул секрета и его выделение из glanduloцитов является результатом секреторного цикла, детально описанного Hirschowitz, Г.Ф. Коротко, Е.М. Шубниковой [72, 164, 252].

В работах А.М. Уголева, касающихся эволюционных аспектов пищеварения, секреция продукта клеткой во всех направлениях (базоапикальном, базолатеральном и базальном) обозначается как экскреция (экскреторно-секреторная теория) [144, 145, 146]. Выделение секрета через апикальную мембрану glanduloцита в протоки желез и в полость ЖКТ обозначена как экзосекреция, а транспорт в околочелюточное микроокружение через базолатеральные мембраны, а затем в кровь и лимфу – эндосекреция. Прямой путь транспорта и попадания фермента (гормона) в кровь и лимфу обозначается как истинная инкреция. Вместе с тем ферменты, сначала выделившиеся экзосекреторно и после этого подвергшиеся резорбции (абсорбции) в протоках и полостях пищеварительного тракта являются инкреторными, как и в случае истинной инкреции. Если через клетку, продуцирующую определенный фермент, в базолатеральном направлении

транспортируется из крови одноименный фермент, то этот процесс – ресекреция, тогда как транскитоз из крови через клетки энзима иного происхождения обозначается рекрецией [72, 74, 75, 79]. Это явление широко распространено в организме, и наряду с инкрецией объясняет разнородный состав биологических жидкостей [53, 54, 76, 77, 79].

Выделение инкретируемого фермента из крови (рекреция) предполагает возможность его участия в физиологических процессах, а безвозвратная потеря фермента из организма – экскреция органами выделения (почки, потовые, слезные железы, терминальные отделы кишечника). Ретенция инкретируемых гидролаз в организме, обусловленная их депонированием в органах депо крови, циркуляцией в крови, деградацией на пептиды и аминокислоты, утилизацией, анаболизацией, фиксацией на эндотелии для транспорта метаболитов и других еще не изученных функций ферментов [23, 49, 53, 74, 91, 158, 161, 165].

Уровень ферментов пищеварительных желез в крови поддерживается за счет поступления их в кровь и лимфу как путем истинной (базолатеральной) инкрецией, так и в результате апоптоза, цитолиза, лизиса и некроза клеток – продуцентов гидролаз. Будучи инкретированными, они выводятся из крови рекреторно и ресекреторно, а из организма – экскреторно. Часть ферментов подвержена ретенции, депонированию в органах и в самой крови, так как эритроциты и белки плазмы обладают свойством сорбции-десорбции молекул ферментов в силу меняющейся аффинности к ним. Некоторое количество ферментов связывается с ингибиторами, эндотелием сосудов. Ферменты утилизируются, деградируются с образованием фрагментов, над которыми совершается процессинг. В целом обеспечивается гомеостаз гидролаз посредством разнообразных механизмов гомеостазирования [53, 54, 55, 74, 76].

Какова возможная роль инкретируемых пищеварительных ферментов? Выделяют две взаимосвязанные функции: регуляторную и анаболическую, в которых принимают участие эти ферменты.

Ферменты, инкретируемые пищеварительными железами подвергаются безвозвратному выведению с мочой и фекалиями, а также частично рекретируются из системного кровотока для повторного участия в ферментативных процессах ЖКТ [71, 78, 79, 80, 82]. При этом эндосекретируемые ферменты играют особую роль, поскольку их гомеостаз эффективно поддерживается в условиях различных функциональных нагрузок, в частности в период беременности.

1.3.3. Ренальное и экстраренальное выделение пищеварительных ферментов из организма.

Нарушение почечной экскреции приводит к развитию гиперферментемии, что свидетельствует о недостаточной компенсаторной роли альтернативных путей элиминации ферментов, таких как экстраренальное выведение и деградация.

Кроме того, установлена зависимость экскреции пепсиногена, амилазы и липазы от уровня диуреза. При этом коэффициенты корреляции прямой связи более высокие, чем зависимость ренального дебита ферментов от их активности в плазме крови. Основной механизм выведения гидролаз почками считается клубочковая фильтрация. Возможна канальцевая секреция ферментов почками [80, 82]. Гломерулярный фильтр проницаем для амилазы, липазы и трипсина, молекулярная масса которых соответственно составляют 45000; 48000; 24000 дальтон, что существенно меньше «критической величины», составляющей для почек – 80000 Д. Задерживает фильтрацию их связь с белками, выделяются только свободные ферменты. Этим объясняется, что панкреатическая амилаза в больших количествах, чем слюнная, переходит в состав мочи [165].

Роль почек в обеспечении ферментного гомеостаза предполагает регулируемость данного процесса на уровне продуцентов ферментов. Так, гиперферментемия тормозит их секрецию соответствующими

гландулоцитами, на уровне изменения аффинности транспортных белков, а также самих почек, выводящих ферменты из организма [152].

Ренальный путь выведения гидролаз из организма не единственный. Существует и экстраренальное выведение ферментов (в составе пота, слюны, слезной жидкости, кишечного сока) [23, 49, 53, 70, 91, 158, 160, 161, 165].

Научной школой И.П. Разенкова была доказана роль пищеварительного тракта в процессах межуточного метаболизма, что позволило признать эту деятельность одной из его физиологических функций. В дальнейшем Г.К. Шлыгиным было установлено, что эндогенные белки, поступающие в просвет ЖКТ в составе секретов, гидролизуются, а образующиеся при этом нутриенты абсорбируются и используются в качестве источников энергии и пластического материала.

Секреторная активность glanduloцитов характеризуется выделением в полость ЖКТ гетерогенных продуктов, включающих как собственные секреты, так и экскреты с рекретами. Под рекретами понимаются секреторные продукты иных клеток и тканей. Таким образом, посредством рекреции секреторная клетка осуществляет системную экскреторную функцию, элиминируя в составе своего секрета соединения (в частности, ферменты), продуцируемые другими glanduloцитами.

В принципе выводимый из клетки секрет может содержать собственные и чужие ферменты. При функциональной гиперемии проницаемость гистогематического барьера увеличивается и в слюнных железах она превышает в 2 раза проницаемость сосудов почечного клубочка. Это создает благоприятное условие для транспорта веществ из кровотока в интерстиций, а из него – через базолатеральные мембраны в glanduloциты [48, 49, 74, 76, 79].

Рекреторная деятельность в разной степени проявляется у всех экзокринных желез, пищеварительных и непищеварительных. Особенно это касается слюнных желез [19, 51, 52].

В.А. Булгакова показала, что у клинически здоровых детей амилолитическую активность сыворотки крови обеспечивают р- и s-амилазы, соотношение между которыми примерно равное. Слюнная амилаза обеспечивает 2/3 общей амилолитической активности, остальная активность относится к панкреатической амилазе [17].

Рекреторная способность зависит не только от вида слюнных желез, но и от рода рекретируемого фермента, а также от напряженности саливации. Это позволяет использовать саливадиагностику в клинической практике [41, 66, 67, 70, 73, 81].

В составе желчи описаны более 30 ферментов, значительная часть из которых являются гидролазами. Их активность в желчи может быть выше или ниже, чем в крови. По данным А.Н. Курзанова, амилолитическая активность желчи в 6-7 раз, липолитическая – 3-3,5 раза, триптическая – в 2 раза ниже, чем в плазме крови [91].

Рекреция зависит от активности желез – чем она выше, тем больше дебит рекретируемых ферментов. В большей мере их рекреция зависит от концентрации ферментов в крови – при гиперферментемии рекреция ферментов возрастает. Гистогематическая проницаемость в железах определяет величину рекреции ферментов и гормонов. Железа рекретирует в больших количествах те ферменты, которые синтезируются и выделяются данной железой, хотя и выделяет «чужие» ферменты, например, пепсиноген слюнными железами [72, 74, 79, 113, 114]. Этот вопрос требует особого исследовательского внимания, так как он имеет прямое отношение к механизму рекреции ферментов, их влиянию на внутриклеточные процессы синтеза и трансцеллюлярного транспорта гидролаз, их зимогенных предшественников и пептидных фрагментов.

Ренальная и экстраренальная экскреция гидролаз из организма наряду с другими механизмами является важным способом обеспечения гомеостаза ферментов и свидетельствует о его биологической актуальности [74, 75, 150, 162, 163].

Рекреция ферментов в составе пищеварительных секретов из крови является проявлением циркуляции гидролаз, что важно в экономизации синтеза секреторного белка, так как рекретируемые в пищеварительный тракт ферменты могут принимать участие в реализации гидролиза нутриентов и в транспорте метаболитов.

1.3.4. Ферментемии по классу трансаминаз и связь их с гидролазами крови.

Наряду с изучением экскреции пепсиногена, амилазы, щелочной фосфатазы и липазы через слюну, мочу и копрофильтрат, осуществлялась оценка трансаминазной активности в идентичных биологических средах. Применение методики количественного определения аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ, АЛТ) в слюне, моче и копрофильтрате, созданной ранее в нашей лаборатории (Л.А. Лопатина, Е.В. Колодкина, Т.Г. Вохмянина) [28, 93], дало возможность оценить интенсивность цитолиза в соответствующих органах или особенности транспорта ферментов из кровяного русла [54]. В ходе исследования выявлена взаимосвязь между экскрецией гидролаз и активностью трансаминаз совместно со щелочной фосфатазой, которые обеспечивают энергетическую поддержку транслокационных механизмов, в частности пиноцитоза и транскитоза.

Активность трансаминаз закономерно изменяется при холестазах, деструктивных поражениях гепатоцитов и напряжении желчеобразовательной функции [93].

Известно, что АСТ и АЛТ в цикле трикарбоновых кислот имеют по две изоформы и более стабильные характеристики в отличие от лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК). Указывается на необходимо учета метаболической взаимосвязи параметров активности ферментов и использования алгоритма оценки энзимологических показателей, а также функциональной роли и значимости каждого энзима [119, 120]. Так, щелочная фосфатаза своей активностью отражает не только

холестаза и поражение костной ткани, но и является важнейшим показателем трансмембранных процессов и выхода глюкозы из клеток в кровь, осуществляет регуляцию по метаболическому и энзимологическому типам [119, 120, 187, 260, 268].

Ферментемия должна дифференцироваться по цитолизу или адаптации. Это, несомненно, имеет диагностическое значение в педиатрии (онтогенетическая ферментемия), урологии (клиническая биохимия гомеостаза), репродуктивной физиологии и акушерстве (биохимические характеристики женского организма, нормальная и патологическая беременность, антенатальный, перинатальный, постнатальный период развития организма) [85, 113].

Кровь рассматривается как ткань для регуляции метаболических процессов (транспортная, регуляторная и интегрирующая система организма), а не просто среда. Ферментемия – это не обязательно цитоллиз, а, прежде всего, адаптивные механизмы [119, 120]. На активность (содержание) ферментов в крови оказывает влияние способность их сохраняться в свободном и фиксированном (сорбированном) на мембранах структурах форменных элементов и эндотелия сосудов, десорбции ферментов, а также связь их с транспортными белками плазмы или сыворотки крови [53]. Мало уделяется внимания функциональной связи инкреции (эндосекреции) пищеварительных ферментов с трансаминазами (АСТ и АЛТ). Биохимические показатели ферментативной активности крови служат маркерами для оценки состояния различных видов метаболизма, включая белковый, липидный и углеводный обмен [79, 80, 92]. Уровень активности ферментов плазмы напрямую зависит от качественных и количественных характеристик питания. Экспериментально подтверждено, что амниотрофный и лактотрофный типы питания обеспечиваются гидролитическими ферментами, инкретируемыми в организме женщины, причем их активность демонстрирует обратную корреляционную зависимость с показателями трансаминаз [6, 7]. Установлено, что диета с

повышенным содержанием белка активирует ферментативные системы азотистого обмена в печени, тогда как белковая недостаточность приводит к снижению пула свободных аминокислот и угнетению активности соответствующих энзимов [119, 120]. Через систему трансаминаз осуществляется связь не только между метаболическими потоками аминокислот и белков, но и углеводного обмена. Гепатоциты выполняют интегративную функцию в организации метаболических процессов при координирующем участии трансаминаз и гидролаз.

Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ), позволяющий дифференцировать «печеночный» и «сердечный» тип поражения, также указывает на центральные или периферические сдвиги в метаболизме. В свою очередь, щелочная фосфатаза функционирует как органоспецифический метаболический регулятор, участвуя в поддержании гомеостаза глюкозы.

Установлено, что энзимологические сдвиги в системном кровотоке имеют преимущественно метаболическое, а не чисто диагностическое значение, характеризуя общий биохимический профиль организма. Щелочная фосфатаза выполняет множественные физиологические функции: обеспечивает выход глюкозы из клеток, формирует пул фосфатов, действует синергично с фосфатной буферной системой, служит маркером онтогенетической зрелости, регулирует трансмембранные потоки, является индикатором высвобождения цитрата из костной ткани, а также выступает в роли активатора системы свертывания крови [186, 187, 259, 268].

Трансаминазы при их оптимальном соотношении регулируют метаболические процессы. АСТ выступает в качестве интегрального регулятора метаболизма, выступая маркером катаболических процессов в центральной зоне, а также индикатором интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и цитолиза. АЛТ является ключевым компонентом глюкозо-аланинового цикла и маркером катаболизма на периферическом уровне. Соотношение активностей АСТ и АЛТ, известное

как коэффициент де Ритиса, служит интегральным показателем, отражающим адаптационную перестройку метаболических потоков в организме. Эти ферменты и щелочная фосфатаза обеспечивают метаболические сдвиги. Так, щелочная фосфатаза – онтогенетически зависима: снижается от максимальных при рождении до минимальных к моменту созревания организма уровней. Она неспецифична (полисубстратна), создает пул фосфатов, одновременно обеспечивает экскрецию и выход субстратов из клеток. АСТ и АЛТ – индикаторы, константные, находятся в жесткой метаболической зависимости, физиологически связанные, имеют и количественную зависимость ($АСТ/АЛТ = 1,5$), интегративны для обмена веществ (белков), характеризуют общий белок крови [119, 120].

Данный фермент характеризуется низкой субстратной специфичностью (полисубстратностью) и выполняет ключевую роль в формировании пула фосфатов, параллельно регулируя процессы экскреции и трансмембранного транспорта метаболитов. В отличие от него, АСТ и АЛТ представляют собой индикаторы, константные, находящиеся в тесной функциональной взаимосвязи. Их активность демонстрирует жесткую метаболическую сопряженность и устойчивое количественное соотношение ($АСТ/АЛТ = 1,5$), что делает их интегральными маркерами белкового обмена, что находит отражение в показателях общего белка крови [119, 120].

Показатели трансаминазной активности в системном кровотоке преимущественно свидетельствуют о развитии цитолитических процессов. В отличие от этого, программируемая клеточная гибель в физиологических условиях реализуется через апоптоз, который характеризуется сохранением целостности цитоплазматической мембраны и образованием апоптотических телец без высвобождения клеточного содержимого в межклеточное пространство [119, 120]. Параллельно в плазме крови идентифицируется значительное количество протеолитических ферментов, способных эффективно расщеплять трансаминазы и другие энзимы. Определенная часть

ферментов участвует в формировании специфических молекулярных комплексов, обеспечивающих протекание разнообразных биохимических реакций. Эти энзимы подвергаются модификациям, сохраняя при этом свои фундаментальные свойства и функциональную активность в условиях плазменной среды [119, 120].

Являясь уникальной тканью, кровь по ее способности регулировать потоки метаболитов в различные системы организма служит средой для функционирования ряда ферментов, которые относятся не только к индикаторам состояния при поражении органов, но и выполняют определенную физиологическую роль. При этом разные метаболические потребности требуют разного уровня активности ферментов. Мощность ферментных систем должна обеспечивать быстрое обновление белков печени [79, 80].

Скорость синтеза АСТ на фоне высокобелковой диеты превышает синтез скорости белка печени; синтез АЛТ адаптивно индуцируется и увеличивается в крови, усиливая глюконеогенез. Местная дезоксицирующая функция АСТ по отношению к аммиаку заключается в переносе его в сопряженный цикл синтеза мочевины и нейтрализации аммиака.

Оценка ферментемии без учета метаболических сдвигов в организме в принципе не корректна. При ожирении расстройства белкового обмена проявляются повышением незаменимых аминокислот и снижением заменимых, что требует участия трансаминаз как проявление общей катаболической направленности белкового обмена.

Дефицит витамина D демонстрирует зависимость активности щелочной фосфатазы от концентрации фосфора в крови, т.е. данный фермент необходим для компенсации снижения уровня фосфора посредством реакции дефосфорилирования.

1.4. Интегральный гомеостаз в системе «Мать – плод - новорожденный».

Период пренатального развития организма, исчисляемый от момента оплодотворения, подразделяется на три основные фазы: начальную (1-я неделя, стадия концептуса), зародышевую (2–8 недели, эмбрион) и плодную (с 9-й недели до родов, плод). Важным событием, определяющим успешное развитие беременности после оплодотворения, является процесс имплантации. Он реализуется благодаря молекулярному и клеточному взаимодействию между трофобластом зародыша и клеточными элементами эндометрия (эпителиальными и децидуальными), протекая в три последовательные фазы: аппозицию, адгезию и инвазию [6, 7, 36, 54, 64, 122, 123, 314].

Питание проэмбриона в начальные стадии развития обеспечивается секретом эндометрия, содержащим белки, холестерол, β -липопротеины и гликопротеины. Клетки слизистой оболочки матки также продуцируют компоненты межклеточного вещества, гормоны и цитокины, критически важные для имплантации, в числе которых — факторы роста фибробластов, соматомедин С, β -эндорфин, лейцин-энкефалин, пролактин, релаксины и ренин [122, 146, 315].

Помимо синтеза компонентов, необходимых для имплантации, и литических ферментов, клетки трофобласта обладают выраженной секреторной активностью, продуцируя широкий спектр биологически активных веществ, включая иммуносупрессоры, гормоны и цитокины.

До 10-й недели гестации развивается эмбрион, а после 10-й недели и до рождения – плод. Развитие как эмбриона, так и плода, осуществляется в рамках системы «мать-плод», обеспечивающей тесное метаболическое взаимодействие посредством общего кровотока. Структурный фундамент системы составляют развивающийся организм, пупочные сосуды, ветвящиеся в ворсинчатом хорионе, плацента, материнская децидуальная оболочка и маточные сосуды [43, 45, 53, 99, 111, 122, 123, 157].

Ключевым функциональным образованием является плацентарный барьер на пути «материнская кровь – кровь плода».

В эмбриональном периоде закладываются провизорные органы (амнион, желточный мешок, аллантаис, хорион), опосредующие связь с материнским организмом. Амнион, в частности, формирует заполненную жидкостью полость, что обеспечивает механическую защиту и создает условия для двигательной активности зародыша. [54, 63, 122, 123, 196, 211].

Объем амниотической жидкости подвергается полному обновлению в течение 24 часов. Основным источником ее формирования (примерно 75%) — моча, продуцируемая почками плода. Оставшаяся часть поступает за счет секреции легочной жидкости. Элиминация околоплодных вод более чем наполовину осуществляется посредством заглатывания плодом и последующего всасывания в его желудочно-кишечном тракте. Приблизительно треть объема резорбируется через стенку амниотического мешка, и еще около 15% удаляется через легкие [13, 53, 155, 207].

На этапе максимального развития желточного мешка его васкулярная сеть отделена от маточной стенки лишь тонким тканевым барьером, что обеспечивает поглощение питательных веществ и кислорода из материнского организма. К 16-му дню эмбриогенеза из структур желточного мешка формируется аллантаис, в дальнейшем принимающий ключевое участие в формировании плацентарного кровообращения [120, 122, 166].

Плацентарный морфогенез начинается с предворсинчатой стадии (7-8 день), когда формируются заполненные материнской кровью лакуны, разделенные трофобластическими перегородками. Следующая стадия (до 90 дня) характеризуется развитием ворсинчатого дерева — первичных, вторичных и третичных ворсин с кровеносными сосудами, которые содержат кровь плода. Начало сердечной деятельности совпадает с установлением связи между пупочными сосудами и локальным сосудистым руслом, инициируя циркуляцию крови эмбриона [250, 293].

Процесс васкуляризации ворсин хориона завершается к десятой неделе беременности, что совпадает с окончательным формированием плацентарного барьера, разделяющего кровеносные капилляры ворсин и материнские кровеносные лакуны. Общая площадь ворсинок, составляющая 14 м², обеспечивает высокую интенсивность трансплацентарного обмена.

Плацента служит связующим звеном в системе "мать-плод", где ворсины хориона контактируют с материнской кровью. Кровеносные системы разделены плацентарным барьером, образованным трофобластом. Перенос соединений через плаценту происходит путем пассивной диффузии, активного транспорта или облегченной диффузии с привлечением транспортных белков [11, 38, 102, 116, 117, 150, 155, 159, 250, 295].

В состав пуповины входят две артерии и одна вена, обеспечивающие двусторонний кровоток между плодом и плацентой. Артерии несут венозную кровь к ворсинкам, а вена доставляет артериальную кровь к плоду. Многослойный плацентарный барьер, (включающий синцитиотрофобласт, цитотрофобласт, базальные мембраны, соединительнотканый матрикс и эндотелий капилляров) опосредует обменные процессы между материнской и фетальной кровью.

Плацента реализует ряд критически важных функций, обеспечивающих нормальное развитие гестационного процесса. К ним относятся: обеспечение трансплацентарного транспорта питательных веществ и кислорода от матери к плоду, элиминация метаболитов фетального обмена, синтез белков и гормонов, а также создание иммунологической защиты плода [16, 102, 116, 155, 250, 295].

После 10-й недели внутриутробного развития эмбриональный этап сменяется плодовым, в ходе которого происходит преимущественный рост и усложнение органов и систем, сформированных в течение эмбриогенеза.

Эмбриогенез и онтогенез плода в организме беременной женщины осуществляется посредством каналов связи между материнским и фетальным организмами. Каналами связи служат кровь, плацента, амниотическая

оболочка, околоплодная жидкость, а ее элементами информационно-вещественного обмена являются гормоны, ферменты, медиаторы и другие биологически активные вещества [43, 98, 156, 157].

К числу главных в системе «Мать - плод» относятся молекулярные функциональные блоки, обеспечивающие гидролиз, ассимиляцию нутриентов, осуществляющуюся при помощи ферментов пищеварительных желез, которые у плода и новорожденного проходят стадию формирования. Эти ферменты-гидролазы имеют материнское происхождение. Они транспортируются через гистогематические барьеры по пути: пищеварительный аппарат материнского организма – кровь матери – плацента и амниотическая оболочка – пуповина и аквафетальная среда – желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) плода. Таким образом обеспечивается эволюция парентерального и энтерального питания [16, 36, 43, 44, 53, 55, 111, 114, 122, 123, 131, 144].

Выявлена взаимосвязь и независимость показателей трофики матери и плода, которая четко просматривается через призму меняющегося гомеостаза ферментов в плазме крови и амниотической жидкости, поглощающейся плодом [55, 63, 196].

Растущий в материнском организме плод энтерально и парентерально использует материнские ресурсы и ферменты для своего развития. Трансплацентарное и аквафетальное взаимодействие двух организмов обеспечивается интеграцией структурно-информационной и метаболо-энергетической сторон функциональной системы «Мать - плод» [54, 102, 122, 123, 129, 130].

В контексте метаболизма плода следует отметить, что его масса в терминальном периоде гестации увеличивается на 30 г/сут, достигая в среднем 3400 г. На показатель массы тела при рождении оказывают влияние многочисленные факторы, включая социально-экономический статус, паритет беременности, генетическую предрасположенность, табакокурение в

период гестации, наличие у матери сахарного диабета, а также половая принадлежность плода [2, 24, 42, 85, 127].

Основу развивающегося организма составляет вода, содержание которой прогрессивно снижается по мере прогрессирования гестации. Плод использует аминокислоты материнской крови для синтеза собственных белковых структур, в то время как глюкоза транспортируется через плацентарный барьер, а липиды депонируются в тканях. Активность ферментных систем в эмбриональном и фетальном периодах в первую очередь обеспечивает энергетический метаболизм, биосинтез белков и липопротеинов, а также детерминирует органную и функциональную дифференциацию. При этом активность этих ферментативных систем находится в прямой зависимости от срока беременности [6, 7, 9, 12, 111, 115, 273, 289, 302].

Функциональное созревание пищеварительной системы инициируется с появления перистальтики тонкой кишки, что наблюдается на 11-й неделе гестации. Начиная с 16-й недели, у плода регистрируются глотательные движения. В процессе проглатывания амниотической жидкости происходит формирование мекония, содержащего элементы этой жидкости и клетки кишечного эпителия. Таким образом, основные структурно-функциональные элементы ЖКТ завершают свое формирование за 2-3 месяца до родов [6, 204].

Выделяемые из крови в составе первичной мочи ферменты могут реабсорбироваться и использоваться в транспорте ингредиентов этой жидкости, а также участвовать в гидролизе белков у плодов и новорожденных. В конечной моче их выделение зависит от диуреза.

Аквафетальная жидкость содержит набор пищеварительных ферментов, которые могут использоваться плодом для аутолитического пищеварения в период амниотрофного питания плода [53, 63]. Аутолитические механизмы пищеварения могут функционировать и в условиях молозивно-

лактотрофного питания, что составляет физиологическую особенность пищеварительного процесса у грудного ребенка [54, 55, 62, 68].

Остаются малоизученными вопросы, касающиеся циркуляции инкретируемых гидролаз в системе «Материнский организм – плацента – плод – новорожденный – грудной ребенок», обеспечивающей гематотрофное, амниотрофное, лактотрофное питание развивающегося организма за счет аутолитического пищеварения [53, 55].

В течение третьего триместра гестации в печени происходит значительное накопление гликогена, параллельно с чем наблюдается созревание ферментативных систем, ответственных за глюконеогенез. [57, 93].

В период беременности устанавливаются интенсивные метаболические взаимодействия между организмом матери и развивающимся плодом. Плод выполняет роль активного реципиента аминокислот, необходимых для процессов белкового синтеза. Одновременно происходит усвоение питательных веществ из околоплодных вод с их последующим расщеплением до мономеров в пищеварительном тракте. Обеспечение данного процесса осуществляется благодаря ферментам, рекретируемым в амниотическую жидкость, что формирует основу механизма аутолитического пищеварения [63, 64, 125, 136, 144, 155].

В процессе эмбриогенеза последовательно формируются три экскреторных органа: пронефрос (рудиментарная структура), мезонефрос (функционирующий на ранних этапах развития) и метанефрос (закладающий основу постоянной почки). Моча плода характеризуется гипотоничностью относительно плазмы крови, низким содержанием белка и глюкозы, а также слабокислой реакцией (рН 6,0) [6, 119, 162, 163, 207].

Ключевой функцией мочевыделительной системы - регуляция объема амниотической жидкости. Плод осуществляет экскрецию мочи в амниотическую полость со скоростью 10 мл/кг/час, одновременно реабсорбируя до 500 мл амниотической жидкости в течение суток.

Элиминация азотистых метаболитов из организма плода осуществляется посредством их диффузии через плацентарный барьер в материнский кровоток. Таким образом, экскреторная функция почек беременной направлена на удаление продуктов азотистого обмена как материнского, так и фетального происхождения. Часть мочевины, синтезированной плодом, после резорбции из желудочно-кишечного тракта поступает в его системную циркуляцию с последующей транс плацентарной передачей в кровь матери.

1.5. Организм женщины при беременности.

Адаптационные перестройки в организме женщины в период гестации представляют собой комплексный ответ на возрастающие физиологические потребности. К ним относятся: прогрессирующее увеличение массы плода и объема амниотической жидкости, необходимость обеспечения нутриентами (глюкоза, аминокислоты, кислород) развивающегося плода и плаценты, а также элиминация продуктов фетального метаболизма и создание защитных механизмов от различных изменений в материнском организме [10, 45, 104, 105, 141, 152, 153, 162, 170, 177, 221, 277, 315, 332, 361].

Адаптационные изменения в период гестации затрагивают все функциональные системы организма женщины. Качественные характеристики, степень выраженности и временные параметры этой перестройки варьируют в различных системах, отличаются индивидуальной вариабельностью и находятся под преимущественным гормональным контролем, осуществляемым прогестероном и, в меньшей степени, эстрогенами [42, 61, 332].

К завершению физиологической одноплодной беременности общая прибавка массы тела женщины составляет в среднем 14 кг. Из этого количества примерно 5 кг распределяется на компоненты внутриматочного содержимого, а 9 кг — компоненты материнского организма. Увеличивается объем циркулирующей крови, особенно во втором триместре [18, 20].

В первом триместре беременности отмечается увеличение скорости клубочковой фильтрации на 50%, что сопровождается усиленной экскрецией натрия и снижением канальцевой реабсорбции глюкозы [116, 117].

Прогестерон индуцирует релаксацию гладкомышечных элементов на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Это проявляется замедлением транзита химуса, удлинением времени опорожнения желудка и снижением сократительной способности желчного пузыря. Описанная симптоматика обычно исчезает после 17-й недели гестации. Параллельно отмечается усиление кишечной абсорбции кальция.

В гестационный период печень активизирует синтетическую функцию, что проявляется в усиленной продукции широкого спектра биологически активных соединений: белков, прокоагулянтов, жирных кислот и стероидных предшественников. Параллельно отмечается повышение метаболической активности ферментных систем, в частности цитохрома P450.

Беременность заканчивается естественными родами в срок, преждевременными или запоздалыми родами. Возможно родоразрешение путем оперативного вмешательства – кесарево сечение [58, 61, 88, 89, 92, 104, 129, 130, 161].

После родов в системном кровотоке матери наблюдается резкое снижение концентрации эстрогенов и прогестерона. Данный гормональный сдвиг стимулирует усиление синтеза и секреции пролактина, что инициирует процесс лактогенеза. В течение первых 2-3 суток послеродового периода молочная железа продуцирует молозиво (colostrum), тогда как секреция зрелого молока устанавливается спустя несколько дней после родоразрешения [37, 318, 324, 339, 340].

Молозиво представляет собой секрет желтоватого оттенка, который характеризуется более высоким содержанием белков и минеральных компонентов по сравнению со зрелым молоком, но уступает ему по концентрации липидов и углеводов. Дополнительной отличительной особенностью является наличие в его составе клеточных элементов, включая

цельные клетки и фрагменты клеточных мембран, а также специализированные фагоциты, содержащие липидные включения (малозивные тельца). [138, 139, 152].

Согласно данным Л.С. Горожанина, нутриентный состав женского молока насчитывает свыше 100 компонентов (табл. 1).

Таблица 1

Состав женского и коровьего молока (на 100 мл)

Вещества	Женское молоко	Коровье молоко
Белки, г	0,9 – 1,3	2,8 – 3,2
Жиры, г	3,9 – 4,5	3,2 – 3,5
Углеводы, г	6,8 – 7,2	4,8
Минеральные соли:		
- кальций, мг	34,0	120,0
- фосфор, мг	14,0	95,0
- натрий, мг	17,0	77,0
- калий, мг	50,0	143,0
Микроэлементы:		
- железо, мг	0,05	0,04
- цинк, мг	0,12	0,40
- йод, мкг	6,0	12,0
- селен, мкг	1,5 – 2,0	4,0
Витамины:		
- А, мг	0,06	0,03
- Е, мг	0,24	0,06
- С, мг	5,20	1,10
- В ₁ , мкг	14,0	43,0
- В ₂ , мкг	37,0	156,0

Основу молока составляет жировая эмульсия, диспергированная в изотоничной по отношению к плазме крови жидкой фазе. Зрелое молоко характеризуется следующим составом: липиды (3-5%), белки (до 1%), лактоза (7%), неорганические вещества (0,2%) при энергетической ценности 60-75 ккал/100 мл. Доминирующим классом липидов являются

триглицериды, среди которых преобладают пальмитиновая и олеиновая жирные кислоты.

Белковый спектр женского молока представлен преимущественно казеином, α -лактоальбумином, лактоферрином, иммуноглобулином А, альбумином и лизоцимом. При этом казеин и α -лактоальбумин являются уникальными протеинами молока, причем α -лактоальбумин входит в состав ферментативного комплекса лактозосинтетазы. Среди низкомолекулярных азотистых соединений идентифицированы свободные аминокислоты, мочевины, креатинин и креатин. Доминирующим углеводом выступает лактоза. Минеральный состав включает макроэлементы: натрий, калий, кальций, магний, фосфор и хлор. Современные исследования продолжают расширять представления о составе молока, выявляя в нем многочисленные биологически активные молекулы, включая пептидные гормоны, эпидермальный фактор роста, соматостатин, а также инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 типа [107, 141, 151, 153].

Разные компоненты молока образуются различными путями (экзоцитоз секреторных пузырьков, трансклеточный транспорт одновалентных катионов и воды, опосредованный рецепторами эндоцитоз, синтез жирных кислот в гладком эндоплазматическом ретикулуме, поступление некоторых ионов, воды и разных клеток по межклеточным пространствам) [339, 340].

В начальные постнатальные сутки молозиво, а в последующий период — зрелое грудное молоко, полностью обеспечивают метаболические потребности развивающегося организма. При этом желудочно-кишечный тракт новорожденного к моменту рождения обладает достаточной морфофункциональной зрелостью для осуществления процессов естественного вскармливания.

Грудное молоко содержит биологически активные компоненты, способствующие колонизации желудочно-кишечного тракта новорожденного штаммами молочнокислых бактерий, которые ингибируют размножение патогенных штаммов кишечной палочки. Продолжительность лактации,

обеспечивающей адекватное питание ребенка, может достигать 12 месяцев при условии сбалансированного рациона кормящей женщины. У новорожденных отмечается физиологический дефицит панкреатической амилазы, что ограничивает гидролиз крахмала, а также наблюдается сниженная эффективность абсорбции липидов. При недостаточной инсоляции матери или ребенка существует риск развития дефицита витамина D. [37, 68, 69, 248, 263].

В течение первой недели жизни у новорожденных могут наблюдаться эпизоды снижения уровня глюкозы в крови, связанные с большими интервалами между кормлениями.

Правильное вскармливание ребенка на первом году жизни в значительной мере облегчает организацию питания и в последующие возрастные периоды [1, 69, 103, 107, 110, 148, 166, 316, 377, 379].

Таким образом, во время беременности у женщины происходит перестройка систем адаптации к факторам нейрогуморального влияния со стороны материнского и плодного организмов, направленные на достижение конечного приспособительного эффекта – рождение здорового ребенка.

Однако в литературе недостаточно освещен вопрос ферментного гомеостазирования при беременности по классу пищеварительных гидролаз и трансаминаз.

1.6. Трофологические аспекты процесса беременности.

Онтогенетическая ферментемия является метаболической основой функционирования организма. Плод обладает «отсасывающей» способностью по отношению к материнскому организму. Ионов кальция в пуповинной крови выше, чем у матери, что означает не только нормальное развитие скелета, но и стабильность физиологических систем [54, 55, 119, 120].

Остаются проблемными причины разных уровней активности ферментов, биологический смысл нахождения их в крови, содержащих множество субстратов.

Рабочая гипотеза сформировалась в 80-х годах прошлого столетия в лаборатории Г.Ф. Коротько и состояла в раскрытии значимости инкреции пищеварительных ферментов и их роли в органных и межорганных, системных и межсистемных, а также межорганизменных связях. Формы этих связей осуществляются секреторными, инкреторными и рекреторными механизмами с учетом ренальных и экстраренальных путей стабилизации гидролаз в крови [74, 76, 77, 79, 80, 83, 84].

Удобной моделью таких взаимоотношений явилась система «Мать – плод, новорожденный – грудной ребенок». Модель «проиграна» в экспериментах на животных [53, 54, 55] и частично изучена в клинических условиях [63, 64].

Формулируется концепция, подчеркивающая важность поддержания гомеостаза гидролаз в организме беременной женщины, включая исследование механизмов и путей его регуляции, а также многообразие функций, ассоциированных с пищеварительными ферментами. С трофологических позиций, данный процесс организует систему питания и пищеварения в онтогенезе, обеспечивая последовательный переход от трофобластического, гематотрофного и амниотрофного типов питания у плода к молозивно-лактотрофному, а затем к смешанному питанию у новорожденного и грудного ребенка. [69, 144, 146]. Питание плода и первый период грудного вскармливания происходят с участием инкретированных в организме матери ферментов, которые используются для аутолитического пищеварения [53, 55, 63, 64].

На протяжении различных этапов онтогенеза процессы обеспечения организма питательными веществами характеризуются выраженной адаптивностью. Данная адаптация реализуется через различные типы пищеварения — аутолитическое, собственное и симбионтное, которые

последовательно обеспечивают трофотропное, гематотрофное, амниотрофное, лактотрофное, аутотрофное и гетеротрофное питание [6, 76, 136, 137, 146, 147].

На этапе эмбриогенеза (от оплодотворения до плодного периода) трофобластическое и гематотрофное питание полностью обеспечиваются ферментами, инкретируемыми материнским организмом. В фетальном периоде доминирует амниотрофный тип питания с элементами аутолитического пищеварения, при сохранении гематотрофии и начальном становлении собственного пищеварения, в котором существенную роль играют материнские ферменты, транспортируемые через плацентарный барьер. В неонатальном периоде гематотрофное питание полностью исключается, а амниотрофное замещается лактотрофным, где аутолитическое пищеварение осуществляется за счет ферментов молозива и зрелого молока. Параллельно активизируется деятельность пищеварительных желез новорожденного, обеспечивающих синтез эндогенных ферментов для собственного пищеварения. С момента рождения также иницируется симбионтное пищеварение, обусловленное колонизацией кишечника сапрофитной микрофлорой (эубиоз) [69, 71, 133, 135, 145, 158, 160, 161, 265, 312, 323].

По мере онтогенетического развития организма происходит постепенное совершенствование механизмов собственного пищеварения, которое функционирует в комплексе с симбионтным и сохраняет элементы аутолитического типа.

Функционирование и структурная целостность живых организмов как сложных биологических систем обеспечиваются биохимической целостностью и согласованной работой всех составляющих элементов. Данная согласованность является результатом постоянного обмена пластическими материалами, энергетическими ресурсами и информационными сигналами как между компонентами системы, так и при взаимодействии с внешней средой [144, 145]. Эти фундаментальные

процессы лежат в основе ключевых биологических явлений: клеточного обновления и апоптоза, саморегуляции и репродукции [144, 145]. Биологические системы демонстрируют способность к поддержанию и оптимизации своей организации, что находит отражение в таких параметрах, как жизнеспособность, показатели гомеостаза и гомеокинеза [43, 131, 164]. Степень устойчивости системы, являясь важным адаптационным достижением, составляет фундамент для медико-биологической оценки количественных и качественных характеристик здоровья.

Изложенные концепции формируют базис интегративного (системного) и холистического (целостного) подхода к анализу биологических систем, который продуктивно применяется для исследования систем «Материнский организм — плацента, околоплодные воды — плод» и «Мать — грудное молоко — младенец» [6, 7, 53, 54, 55, 79]. Наиболее перспективным направлением мониторинга развития в указанных системах признан генетический контроль регуляторных механизмов. Существенный прогресс в понимании молекулярных основ системных взаимосвязей достигнут в сфере изучения гуморально-гормональных (эндокринных) взаимодействий в системах «мать-плод» и «мать-младенец», где особая роль отводится креаторным связям [53]. Особое внимание уделяется энзим-пептидным комплексам и гидролазам, продуцируемым пищеварительными железами и поступающим в кровоток посредством инкреции [74, 76, 79, 80, 82, 84]. Эти соединения, проникая в кровь и лимфу, несут уникальную структурную информацию и функционируют в качестве биокатализаторов гидролитических и анаболических процессов в специфических условиях внутренней среды [53, 55]. Данная функция приобретает особую значимость в онтогенезе — в антенатальном, пренатальном и постнатальном периодах, для которых характерны процессы альтерации, регенерации, апоптоза и увеличения тканевой массы, сопровождающие формирование систем развивающегося организма [6, 7, 54].

Регенеративные процессы рассматриваются как вторично ускоренный онтогенез, при котором восстановление тканевой целостности воспроизводит основные фазы развития в сокращенной и ускоренной форме, с активацией сходных молекулярных механизмов, участвующих в первичном гистогенезе [53, 55]. Регуляторный контроль этого процесса осуществляется комплексом факторов, включая инсулиноподобные факторы роста, биологически активные соединения, гормоны, ферменты и пептиды. Механизмы самоорганизации плода тесно связаны с деятельностью, направленной на оптимизацию метаболических процессов с окружающей средой материнского организма, включая питание, дыхание, двигательную активность, а также психический и биоэнергетический обмен [19]. Параллельно происходит взаимодействие с аквафетальной средой, специфичной для плода [54, 55].

Репродуктивная система демонстрирует значительную функциональную автономию, что подтверждается отсутствием прямой корреляции между параметрами общего физического состояния и репродуктивными возможностями организма. Следовательно, высокие показатели соматического здоровья могут сочетаться со сниженной фертильностью, и наоборот. Характерной иллюстрацией служит гестоз, который, будучи распространенной причиной прерывания беременности, часто развивается при недостаточном уровне соматического здоровья матери [24, 46, 60, 121, 129, 130, 142]. Помимо этого, стрессовые факторы в репродуктивном возрасте способны подавлять генеративную функцию и отрицательно влиять на состояние развивающегося плода [53, 88].

В соответствии с теорией И.А. Аршавского, двигательная активность биологической системы, независимо от ее происхождения (эндогенного, связанного с пищевой мотивацией, или экзогенного, обусловленного стрессовыми факторами), служит механизмом функциональной индукции избыточного анаболизма («энергетическое правило мышц»). Из двух форм избыточного метаболизма исследователь выделяет первую, свойственную

антенатальному периоду и ранним этапам постнатального онтогенеза, которая постепенно уменьшается с возрастом и выражается в интенсивном накоплении протоплазменной массы. Этот физиологический процесс определяет увеличение линейных размеров и массы тела организма [6, 7].

Вторая, противостоящая гравитации форма избыточного метаболизма, наблюдаемая у детей в фазе активного роста и у взрослых individuals, заключается в накоплении структурных и энергетических ресурсов преимущественно в скелетной мускулатуре [6, 7, 325].

Аntenатальный этап развития отличается пиковой интенсивностью морфогенетических преобразований. На протяжении ограниченного временного промежутка осуществляется закладка всех фундаментальных структур организма параллельно со становлением механизмов реактивности, адаптации и регенерации.

Формирование целостной морфофункциональной системы «мать-плод» обуславливает необходимость создания оптимальных условий для развивающегося организма. На процессы эмбриогенеза оказывает комплексное воздействие как состояние материнского организма, так и функциональные возможности плаценты [76, 78].

В рамках данной системы гомологичные органы матери и плода функционируют по принципу прямого взаимодействия «орган-к-органу», при котором нарушение функции одного из них компенсируется изменением активности другого [53, 55]. Поскольку мать и плод представляют собой единую систему, повреждение органов и систем материнского организма закономерно приводит к функциональным изменениям в гомологичных структурах плода. Вследствие физиологической незрелости этих структур у плода возможны два варианта адаптационного ответа: их преждевременная гиперактивация либо функциональное истощение при повышенных нагрузках. Кроме того, существует вероятность развития иммунного конфликта в системе «мать-плод», при котором возникает иммунная агрессия материнского организма против плода как аллотрансплантата [83, 84].

Пищеварительный тракт, являющийся одной из первых систем, формирующихся в процессе онтогенеза, служит структурной основой для осуществления жизненно важных биологических функций, обеспечивая организм энергетическими и пластическими субстратами. Одновременно с этим, гастроинтестинальные гормоны, включая гормоны толстой кишки, оказывают выраженное стимулирующее влияние как на соматические функции, так и на психическую деятельность, участвуя в поддержании энергетического гомеостаза организма [160, 161].

1.7. Питание при беременности.

Пищевые продукты служат источником трех принципиальных элементов взаимодействия с окружающей средой: вещества, энергии и информации. Учитывая прямое воздействие питания на метаболические превращения и физиологические функции, его правомерно считать наиболее тесной формой контакта организма с внешней средой [53, 74].

Специализированная литература фиксирует существование типологических особенностей пищевого поведения, выражающихся в предпочтении определенных продуктов питания, отдельных нутриентов и химических соединений. У женщин в период гестации такие предпочтения связаны с физиологическими изменениями вкусовых рецепторов [184] и соответствуют метаболическим запросам формирующегося плода [215].

Учитывая, что пищеварительная система представляет основной канал коммуникации организма с внешней средой, а пища является важнейшим компонентом этой среды, закономерной представляется зависимость функционирования пищеварительного тракта от качественных и количественных характеристик питания [53].

Оставляя за рамками обсуждения общепризнанные видовые особенности пищевой адаптации, следует акцентировать внимание на значении индивидуальных приспособительных изменений в работе органов пищеварения у беременных. Данная адаптация проявляется в качественной

перестройке пищеварительных процессов в соответствии с составом, объемом, периодичностью, частотой приема и качественными показателями пищи [144, 147]. Указанная функциональная перестройка включает модификацию объема секрета и изменения концентрации его составляющих, в том числе ферментов, что реализуется на клеточном, органном и системном уровнях организации. Среди возможных форм адаптационных изменений выделяют: приспособление к переработке полимерных соединений, срочную и долговременную, субстрат-специфическую и неспецифическую, парасубстратную адаптацию [21, 77, 79, 80, 144, 243, 244, 253].

Особую физиологическую значимость имеет информационная составляющая рациона, под которой понимается способность компонентов пищи модулировать метаболические процессы и регулировать физиологические функции [217, 218]. Данный аспект включает как физические характеристики пищи, несущие определенные сигналы, так и химические механизмы ее влияния через гормональные соединения, гормоноиды, микроэлементы и витамины, непосредственно участвующие в регуляции работы генома и передаче его информационных команд на клеточном уровне [272, 273, 279, 330].

Пищевые продукты несут в себе специфические химические сигналы для организма. Их состав включает биологически активные компоненты, способные избегать полного расщепления в пищеварительном тракте и выполнять регуляторные функции, передавая как положительные, так и отрицательные сигналы [188, 293, 299]. Положительное информационное воздействие проявляется в многообразных оздоровительных эффектах, характерных для многих продуктов растительного и животного происхождения. Негативное влияние на лиц репродуктивного возраста может быть связано с поступлением в организм анаболических гормонов при употреблении мяса птицы, выращенной с применением стимуляторов роста [217, 218].

1.8. Состояние пищеварительной системы у беременных женщин

Учитывая, что основными источниками гидролитических ферментов в кровотоке являются glanduloциты пищеварительных желез, обеспечивающие поступление определенного пула энзимов во внутреннюю среду организма через механизм эндосекреции (инкреции) [74, 79, 80], открывается возможность проанализировать особенности функционирования органов пищеварения в условиях физиологически протекающей беременности.

Функционирование сложноорганизованного пищевого центра, расположенного в структурах головного мозга, координирует пищевое поведение и деятельность пищеварительной системы. Согласно учению И.П. Павлова, активация или торможение гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса нейронов детерминирует возникновение ощущений голода и сытости соответственно. Основное регулирующее значение в этом процессе принадлежит нервно-гуморальным воздействиям: нервные механизмы ответственны за кратковременные эффекты, тогда как продолжительные состояния определяются колебаниями состава крови. Таким образом, ключевыми гуморальными факторами, модулирующими ощущения голода и насыщения, выступают глюкоза, аминокислоты, липиды, метаболиты, гормоны и регуляторные пептиды.

У большинства женщин в период гестации отмечается усиление пищевой мотивации, достигающее максимума во второй половине беременности, тогда как в последний месяц возможно уменьшение аппетита [78, 81, 82]. Считается, что усиление пищевой потребности связывают с повышенной необходимостью организма в пластических материалах и энергетических ресурсах [188], которая, однако, может частично компенсироваться уменьшением физической активности [147, 215]. На завершающих этапах гестации повышенная пищевая потребность реализуется через дробный режим питания с частыми приемами небольших порций пищи.

В течение беременности происходит значительная модификация пищевых пристрастий: отмечается повышенный интерес к фруктам, овощам, соленым и маринованным продуктам, копченостям и сырам при одновременном снижении потребления чая, кофе и яиц. Достаточно часто фиксируются случаи извращения вкусовых предпочтений, которые обычно исчезают после родоразрешения [206, 216]. Выбор конкретных пищевых продуктов часто соответствует физиологическим потребностям организма в определенных нутриентах [147]. Для беременности характерно снижение вкусовой восприимчивости, что объясняет повышенный интерес к острой, соленой и пряной пище, связанный с необходимостью получения более выраженных вкусовых ощущений [162, 163, 188].

Стимуляция вкусовых рецепторов запускает последовательную активацию рефлекторных дуг пищеварительной системы, немедленно влияя на процесс слюноотделения, причем состав секрета различных слюнных желез имеет специфические особенности [30, 52, 70, 81]. В период гестации наблюдается изменение кислотно-щелочного баланса слюны (сдвиг pH в кислую или щелочную сторону) и адаптивная перестройка ферментного состава ротовой жидкости [97, 297, 336, 358].

Сиалорея (гиперсаливация) представляет собой достаточно распространенное явление при гестации, наиболее часто наблюдаемое на ранних сроках и ассоциированное с тошнотой. Качественный состав слюны у беременных женщин, по имеющимся данным, не демонстрирует существенных отличий от небеременных, однако характеризуется изменениями количественных показателей отдельных компонентов, в особенности гормональных [115].

После попадания пищи в желудок запускаются физиологические механизмы, препятствующие ретроградному перемещению желудочного содержимого в пищеводную трубку. Эта барьерная функция реализуется согласованной деятельностью единого анатомо-функционального комплекса, включающего угол Гиса, гастроэзофагеальный клапан, диафрагмально-

пищеводную мембрану и кардиальный жом. Нарушение замыкательной функции кардиального отдела провоцирует развитие гастроэзофагеального рефлюкса, клинически проявляющегося изжогой. Данное состояние регулярно встречается у беременных и обусловлено гормональной перестройкой организма в гестационный период [115, 162, 163].

К фундаментальным пищеварительным функциям желудка следует отнести: депонирование пищевых масс, их механическое измельчение и химическую обработку, а также порционную эвакуацию содержимого в кишечник на протяжении нескольких часов. Вследствие поступления пищи, прошедшей предварительную обработку в ротовой полости, и секретию желудочного сока, содержащего соляную кислоту, мукоиды и пепсиногены, формируется гетерогенная многофазная система. В этой системе осуществляются гидролитические реакции различной интенсивности, сочетающиеся со скоординированной работой микро- и макромоторных механизмов, что обеспечивает превращение пищевых масс в химус, подготовленный к последующим стадиям переработки [72, 75, 77, 150], и создаёт условия для усвоения мономеров, где особая роль отводится механизмам пристеночного мембранного пищеварения [144, 145].

Клинические наблюдения за беременными женщинами демонстрируют хорошее соответствие с результатами экспериментальных исследований на животных моделях, указывая на снижение секреторной активности желудочных желез в период вынашивания беременности [141]. Согласно отдельным исследованиям, уменьшение кислотности желудочного сока регистрируется в первой половине беременности и на её заключительных этапах [82, 183], однако часть учёных не обнаруживает статистически значимых изменений желудочной секреции на протяжении всего срока гестации. Степень выраженности гипосекреции соляной кислоты и снижения продукции пепсина с пепсиногенами демонстрирует вариабельность в разные периоды гестации [206, 211]. Выявленные изменения связывают с уменьшением численности париетальных клеток в структуре желудочных

желез [195, 196, 233, 235]. Существует предположение, что данный феномен может быть обусловлен снижением тонуса блуждающего нерва, что подтверждается результатами проведения гистаминовой пробы.

Экспериментальные изыскания С.М. Липовского не выявили существенных изменений гистамин-стимулированной желудочной секреции в период гестации. В противоположность этим данным, работа К.И. Абдусаламовой, выполненная на беременных женщинах (7-20 недель), показала, что двухчасовой дебит секреции, стимулированной капустным отваром, по параметрам общей кислотности и свободной HCl оказывается в два раза ниже, чем у женщин контрольной группы [53]. Дополнительно было установлено, что часовой дебит секреции пепсиногена в желудочном соке беременных в аналогичные сроки также снижается вдвое при параллельном уменьшении концентрации пепсина [18, 82, 162].

Наибольший научный интерес представляют динамические преобразования базальной и стимулированной желудочной секреции в рамках триместров гестации. Л.А. Положенкова с соавторами, используя недельные интервалы для анализа секреторных характеристик, включая часовое напряжение секреции и дебит-час связанной и свободной соляной кислоты, определили, что физиологическая беременность оказывает умеренное подавляющее влияние на активность желудочных желез, особенно выраженное во втором триместре [115].

Относительно механизма данного явления consensus отсутствует. Выдвигаются предположения, что ингибирование может быть следствием ощелачивания желудочного содержимого либо результатом повышенной гистаминазной активности крови, хотя В.Н. Туголуков выступал против последней гипотезы. С.М. Липовский объясняет колебания кислотности желудочного сока влиянием пилородуоденального рефлюкса, эпизодов рвоты и гиперсаливации. Согласно позиции Г.Ф. Коротько, одним из факторов снижения желудочной секреции (и, соответственно, продукции соляной кислоты) является повышение внутрижелудочного давления, которое

существенно угнетает не только секрецию соляной кислоты, но и выделение пепсиногена. Одновременно наблюдается перераспределение последнего в кровь и лимфу, то есть активизируются процессы инкреции (эндосекреции) и почечной экскреции фермента [79, 80, 82].

Дискуссионным остаётся вопрос, является ли это следствием первичного физического давления, или причина заключается в биологической целесообразности увеличения поступления фермента во внутреннюю среду для поддержания метаболических (анаболических) процессов [53, 54, 55]. Вероятно, оба фактора взаимодополняют друг друга и совместно свидетельствуют об адаптивном характере преобразований в системе секреторно-инкреторного и экскреторного гомеостаза ферментов.

Модификация желудочной секреции в гестационный период обусловлена активацией комплексных нейрогуморальных регуляторных механизмов. Развитие гипосекреции может быть связано со снижением парасимпатического тонуса на уровне вагального звена и одновременной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы [133, 167, 223].

Значительное участие в подавлении желудочной секреции принимают гормональные регуляторы, в частности эстрогены [264], хорионический гонадотропин и кортикостероиды [18, 75, 82, 109, 162, 163], концентрация которых в системной циркуляции существенно повышается в период гестации, обуславливая их ингибирующее действие. Одновременно происходит преобразование эндокринной деятельности пищеварительной системы, включая модификацию функциональной активности апудоцитов [82, 84].

С.М. Липовский объясняет снижение желудочной секреции уменьшением синтеза гастрина, вызванного гипокальциемией. В противоположность этим данным, исследования М.М. Шехтмана с сотрудниками не выявили статистически значимых колебаний уровня гастрина в первом и втором триместрах, однако зафиксировали его

повышение в третьем триместре [162, 163]. Параллельно Л.А. Положенкова сообщает о существенном снижении концентрации гастрина во втором и третьем триместрах, объясняя это воздействием половых стероидов [115]. Именно в эти периоды регистрируется максимальное угнетение кислотообразующей функции желудка, обусловленное снижением чувствительности желудочных желез к пентагастрину.

1.9. Инкреция ферментов пищеварительными железами и пути поддержания гомеостаза гидролаз в период беременности

Выявленные противоречия в существующих научных данных обуславливают необходимость комплексного подхода, включающего не только оценку секреторной функции желудка, но и анализ процессов инкреции ферментов в кровеносное и лимфатическое русло, а также изучение механизмов их выведения из организма через почечные и внепочечные пути элиминации [53, 54, 55].

В сфере физиологии и экспериментальной патологии пищеварения вопрос эндосекреции ферментов продолжает оставаться недостаточно исследованным на теоретическом уровне и не привлекает должного внимания научного сообщества. При этом в клинической практике определение ферментативной активности в крови и моче представляет собой стандартный диагностический протокол, хотя диагностическая значимость данного метода продолжает обсуждаться специалистами.

Согласно концепции Г.Ф. Коротько, при серьезных патологических нарушениях оценка гипо- и гиперферментемических состояний, наряду с анализом почечной экскреции ферментов, рассматривается в качестве высокоинформативных диагностических показателей. Такой методологический подход в гастроэнтерологической практике, по его мнению, объясняется клиническим эмпиризмом и практической целесообразностью, что связано с недостаточной теоретической разработкой вопросов эндосекреции ферментов пищеварительными железами, а также

механизмов поддержания гомеостаза инкретируемых гидролаз [74, 79, 81, 82].

Научными исследованиями подтверждено, что поступление гидролитических ферментов в системный кровоток обеспечивается рядом пищеварительных органов, включая слюнные и желудочные железы, поджелудочную железу, печень и тонкий кишечник. Наибольшее распространение в диагностической практике получили методы определения плазмопепсиногена и уропепсиногена, α -амилаз (S-тип - слюнного и Р-тип - панкреатического происхождения), липазы, а также оценка протеолитической активности крови и мочи [70, 72, 73, 81].

Пепсиноген характеризуется единственным источником - желудком, тогда как источники амилазы многообразны. Амилолитической активностью, помимо поджелудочной и слюнных желез, обладают тонкая кишка, печень, почки, мышечная ткань, легкие, маточные трубы и жировая ткань [78, 79, 100, 101, 104, 107, 154, 189, 326, 327].

Однако не все эти ткани осуществляют синтез и последующую секрецию амилазы в системный кровоток. Основными продуцентами α -амилазы выступают поджелудочная и слюнные железы. Их изоформы дифференцируются в сыворотке крови, где на Р-тип (панкреатический) приходится 30-40% общей активности [263], а на S-тип (слюнной) - 45-50% [17, 70, 78, 81, 82]. Р- и S-амилазы представлены несколькими фенотипами, отличаются по физико-химическим свойствам и периодам полураспада (18 часов для S-типа и 124 часа для Р-типа [353]), а также демонстрируют генетически детерминированные особенности соотношения в сыворотке крови [280, 282].

В системном кровотоке амилаза циркулирует в двух основных формах: несвязанной и конъюгированной с плазменными белками и клеточными элементами крови. Амилолитическими свойствами обладают альбумины и все фракции глобулинов, что рассматривается как один из механизмов резервирования фермента, обеспечивающего поддержание энзиматического

гомеостаза в организме [56, 159, 161, 162, 163]. При уменьшении аффинности амилазы к плазменным белкам высвобождающиеся молекулярные комплексы выводятся из организма через почечную экскрецию с мочой [305, 306].

Ключевыми продуцентами липазы в сыворотке крови выступают поджелудочная железа и печень. Данный фермент также обнаруживается в клеточных элементах крови, особенно в эритроцитах и лейкоцитах. При этом липолитическая активность сыворотки и эритроцитарной массы функционирует автономно [191, 197, 198, 199, 231, 238, 258, 275, 285, 288, 321, 334, 360, 367, 373, 374, 383].

Существует несколько гипотетических механизмов поступления гидролаз в системный кровоток. Согласно одним представлениям, возможна их резорбция из просвета желудочно-кишечного тракта и выводных протоков желез [84, 117, 333]. Другие исследования указывают на альтернативные пути, включая высвобождение ферментов вследствие деструкции glanduloцитов [266], апоптоз клеток, а также активную инкрецию через базолатеральные мембраны в интерстициальное пространство с последующей диффузией в кровеносное и лимфатическое русло [255, 274].

Сохранение стабильного уровня и функциональной активности гидролаз пищеварительных желез в системном кровотоке представляет собой результат динамического равновесия между процессами их поступления (включая зимогенные формы) и последующими путями элиминации, такими как инактивация, внутриклеточный катаболизм и выведение из макроорганизма [53, 54, 81, 82].

Регуляция концентрации энзимов в системном кровотоке осуществляется множеством факторов, включающих ренальную и экстраренальную экскрецию, а также процессы, определяющие их депонирование, ретенцию и метаболическую деградацию в организме. Согласно исследованиям V. Vucelic, на долю почечной экскреции приходится до 24% общего клиренса амилазы, тогда как приблизительно 79%

этого фермента подвергается метаболизму в клетках ретикулоэндотелиальной системы и гепатоцитах. Что касается экзосекретируемых ферментов, только около 1% пепсиногена и амилазы проникает в кровяное русло, при этом 20% циркулирующего пепсиногена элиминируется через мочевыделительную систему [53, 54, 55].

Исследования, проведенные научной школой И.П. Разенкова, доказали вовлеченность пищеварительной системы в процессы межуточного метаболизма и эндогенного питания, что позволило признать данную активность одной из ее физиологических функций. Установлено, что в просвет желудочно-кишечного тракта поступают эндогенные протеины, гидролиз которых осуществляется не только за счет экзосекреторных ферментов, но и при участии рекретируемых гидролаз, предварительно поступивших в кровоток (инкреция).

Процесс рекреции ферментов осуществляется при активном участии слюнных желез. Помимо эндогенно синтезируемых энзимов, эти железы секретируют в составе слюны широкий спектр биологически активных соединений, включая гормоны, плазменные белки и регуляторные пептиды, а также инорганические ферменты [51, 52, 53, 70, 212, 372].

Возможна ресекреция ферментов как компенсаторный или резервный процесс [53, 70, 81, 82, 333].

Поддержание ферментативного гомеостаза в организме обеспечивается сложной системой взаимосвязанных процессов, включающих почечное и внепочечное выделение и рекрецию (посредством почек, потовых, слезных, слюнных и других желез желудочно-кишечного тракта), а также инкрецию, депонирование, удержание, ингибирование и катаболизм гидролитических ферментов. Эта многокомпонентная система функционирует как единый регуляторный контур, где каждый элемент взаимодействует с другими для поддержания оптимального уровня ферментативной активности в биологических жидкостях и тканях организма. Согласованная работа перечисленных механизмов позволяет сохранять метаболическое равновесие

даже при изменяющихся физиологических условиях, включая периоды повышенной функциональной нагрузки на пищеварительную систему. Особое значение такая интеграция процессов приобретает в критические периоды онтогенеза, когда требования к ферментативному гомеостазу существенно возрастают.

Существование такого многоуровневого регуляторного контура подчеркивает биологическую значимость циркуляции (рециклинга) гидролаз с их последовательным вовлечением в специализированные функциональные блоки [144]. Данное положение является фундаментальным для системного анализа [131, 144] в исследовании интегративной функциональной системы «мать – плод – новорожденный – грудной ребенок» [122, 123].

Показатели активности плазмопепсиногена и уропепсиногена имеют важное диагностическое значение в беззондовой оценке состояния желудочной секреции, что обуславливает необходимость тщательного анализа их динамики на различных сроках гестации. Установлено, что активность сывороточного пепсиногена снижается в период с 4-го по 7-й месяц беременности с последующей нормализацией к ее окончанию. В третьем триместре наблюдается незначительное повышение данного показателя. Непосредственно после родов (на следующие сутки) отмечается резкий подъем активности, который возвращается к исходным значениям лишь к 120-140 суткам послеродового периода [70, 78, 82, 162, 163]. Также описано прогрессирующее нарастание активности плазмопепсиногена с 12-й по 40-ю неделю [53].

Выведение уропепсиногена с мочой характеризуется прогрессирующим нарастанием интенсивности, начиная с четвертого месяца гестационного периода, с последующей стабилизацией показателей в течение 30 дней после родоразрешения [72]. М.М. Халимжанова также зафиксировала увеличение экскреции уропепсиногена, особенно выраженное во второй половине беременности, однако отметила его снижение при развитии осложнений (токсикоз). Анализ динамических изменений выявил незначительные

расхождения между уровнями плазмопепсиногена и уропепсиногена на протяжении гестационного периода.

Особый научный интерес представляют данные, полученные К.И. Абдусаламовой, которые характеризуют динамику активности плазмопепсиногена в процессе гестации. В первом триместре наблюдается снижение активности, статистическая значимость которого ограничена вследствие существенного варьирования средних значений. Во втором триместре регистрируется умеренное повышение активности, однако она сохраняется на уровнях ниже показателей контрольной группы (небеременные женщины). В третьем триместре активность плазмопепсиногена становится статистически достоверно ниже контрольных величин. При этом экскреция уропепсиногена демонстрирует статистически значимый рост уже с первого триместра, коррелирующий с продолжительностью гестации. Указанное увеличение обусловлено как ростом концентрации фермента в моче, так и незначительным усилением диуреза в терминальный период беременности.

Обобщая данные многочисленных исследований, можно констатировать, что в период гестации в целом отмечается снижение секреторной активности желудочных желез, затрагивающее как синтез и экзосекрецию пепсиногена, так и кислотность желудочного сока, а также параметры, определяющие состав и свойства химуса. В то же время, оценка содержания плазмо- и уропепсиногена свидетельствует об усилении инкреторной (эндосекреторной) функции этих же желез.

Возникающее противоречие находит объяснение в том, что в гастроэнтерологической практике секреторная функция традиционно оценивается по показателям, прямо коррелирующим с уровнем пепсиногена в крови и моче [70, 74, 79, 81, 82]. Однако подобная интерпретация не принимает во внимание внепочечные пути элиминации фермента из организма, в частности его рекрецию различными способами, а также

потенциальные механизмы утилизации, депонирования и катаболизма пепсиногена в печеночной ткани [53, 54, 55].

Согласно концепции Г.Ф. Коротько, достоверное снижение активности плазмопепсиногена, уропепсиногена и других энзимов в биологических жидкостях регистрируется только при значительном уменьшении пептического (ферментного) потенциала желудка и других пищеварительных желез, то есть при сокращении популяции главных клеток желудочных желез и других glandulocytov, продуцирующих гидролазы (пепсиноген, трипсиноген, амилазу, липазу, щелочную фосфатазу и др.) [70, 82, 86, 95].

В условиях физиологической беременности значительного снижения данного потенциала не происходит. Наблюдаемые же изменения уровня гидролаз, включая пепсиноген, в крови и моче отражают перераспределение баланса между их экзосекрецией и инкрецией. Этот сдвиг обусловлен возрастанием гидростатического сопротивления оттоку секрета из желудочных желез. Повышение внутрижелудочного давления приводит к угнетению экзосекреции, но одновременно стимулирует инкрецию пепсиногена в кровоток, что может объяснять прогрессирующее увеличение экскреции уропепсиногена с течением беременности [18, 74, 79, 162, 163].

Повышение инкреторного транспорта пепсиногена отражает потребность во взаимодействии в системе мать-плод, поскольку данный фермент обладает анаболическими эффектами [53, 54]. После транспорта в амниотическую жидкость данный фермент потенциально способен участвовать в процессах аутолитического пищеварения [6, 144, 147] в рамках амниотрофного типа питания [53, 54, 55, 75, 79, 81, 82]. Указанный механизм представляет собой одно из доказательств адаптивной перестройки характера желудочной секреции в гестационный период. В связи с этим актуализируется задача дальнейшего углубленного изучения проблемы и накопления, расширенного экспериментального и клинического материала.

Согласно анализу литературных источников, моторно-эвакуаторная функция желудка в гестационный период подвергается существенной

перестройке: наблюдается снижение тонуса мышечного слоя желудка, уменьшение амплитуды сократительных движений и замедление транспорта желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку. Наибольшая выраженность указанных модификаций отмечается во втором и третьем триместрах. Первопричиной этих преобразований служат гормональные изменения, в особенности рост концентрации прогестерона, оказывающего ингибирующее воздействие на желудочную моторику [18, 80, 115, 162, 163].

В противоположность этим данным, в монографии М.М. Шехтмана и соавторов констатируется отсутствие значимых изменений двигательной активности желудка в течение беременности. Согласно их позиции, повышение внутрижелудочного давления может объясняться ростом intraабдоминального давления вследствие увеличения объема матки, без активации моторных компонентов желудочной стенки [162].

Продвижение желудочного химуса в двенадцатиперстную кишку, выполняющую функцию коллектора пищеварительных соков, запускает сложную систему регуляции секреторной активности поджелудочной железы, гепатобилиарной системы и кишечного тракта, включающего бруннеровы и либеркюновы железы [72, 75, 76, 77, 172, 173, 176, 181, 182, 237, 290]. Данный физиологический процесс контролируется изменяющимися характеристиками химуса, уровнем секреции энзимов и гормонов, а также тонусом симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Не детализируя особенности этих взаимодействий, целесообразно сосредоточиться на характеристиках секреции поджелудочной железы в период гестации, остающихся на сегодняшний день недостаточно изученными. Еще в исследованиях Л.Н. Старицкой было зафиксировано усиление секреторной функции поджелудочной железы у беременных собак, выразившееся в увеличении дебита панкреатических энзимов, который резко снижался в раннем послеродовом периоде.

На клиническом материале, представленном К.И. Абдусаламовой, было проведено исследование динамики амилазной активности сыворотки крови и почечного выведения амилазы на протяжении беременности. Автором установлено, что в первом триместре гестации отмечалось умеренное снижение амилазной активности сыворотки крови, тогда как во второй половине беременности данный параметр демонстрировал статистически значимое повышение. Также были обнаружены различия, связанные с числом предыдущих беременностей: у первобеременных женщин уменьшение активности амилазы в кровяном русле в первом триместре было более выраженным по сравнению с повторобеременными, хотя к третьему триместру эти различия практически сглаживались.

Анализируя полученные результаты, Г.Ф. Коротко отрицает прямую связь выявленных изменений амилазной активности сыворотки крови с колебаниями панкреатической секреции, поскольку у человека этот показатель в основном определяется активностью слюнной изоамилазы ($s\text{-}\alpha$ -амилазы) [78, 81]. Кроме того, колебания концентрации амилазы в кровотоке тесно связаны с процессами промежуточного углеводного обмена и в определенной степени отражают их динамику [168, 183, 227]. Указанную зависимость рассматривают в качестве индикатора гомеостаза амилазы, изменение которого у беременных может быть адаптировано к метаболическим потребностям плода в условиях гемо- и амниотрофного типа питания [53, 54, 55, 79, 80]. Особый интерес представляют сведения о почечном выведении амилазы, которая в моче представлена главным образом панкреатической изоформой ($p\text{-}\alpha$ -амилаза). Установлено, что в первом триместре гестации экскреция амилазы с мочой существенно снижена, во втором триместре повышается, а в третьем приближается к уровням, характерным для небеременных женщин.

В течение гестационного периода в целом регистрируется умеренное снижение почечного выведения амилазы. Однако этот феномен не может быть объяснен исключительно уменьшением синтеза фермента

поджелудочной железой, поскольку снижение его почечного клиренса может быть следствием задержки амилазы в организме беременной и последующего использования для процессов гликогенолиза в системе "Мать-плод". Обоснованность данного предположения подтверждается выявленными существенными изменениями углеводного обмена у беременных женщин [18, 81, 82, 162, 163]. Основу указанных метаболических преобразований составляют адаптационные изменения инкреторной функции поджелудочной железы, проявляющиеся в 2-4-кратном увеличении концентрации инсулина и глюкагона в плазме крови женщин во втором и третьем триместрах беременности [18, 115, 162, 163].

Учитывая множественную и разнородную природу происхождения амилазы и липазы крови, применение этих показателей в качестве надежных маркеров для оценки функционального состояния и секреторных резервов поджелудочной железы следует признать методологически неоправданным. В данном контексте особую научную ценность представляют результаты исследования Л.А. Положенковой с соавторами, изучившими динамику триптической и антитриптической активности крови. Согласно полученным данным, в первом триместре гестации отмечается прогрессирующее увеличение концентрации трипсина и антитрипсина в сыворотке крови. Во втором и третьем триместрах уровни данных показателей значительно превышают значения, характерные для небеременных женщин. Исследователи предполагают, что наблюдаемые изменения связаны с повышенной концентрацией половых гормонов в крови беременных. Вместе с тем, для установления физиологической роли изменений содержания этих ферментов и общей протеолитической активности требуются целенаправленные дальнейшие исследования [115].

В заключение рассматривается проблема щелочнофосфатазной активности биологических жидкостей и источников её происхождения. Доказано, что щелочная фосфатаза крови обладает полиорганным происхождением, включая такие источники как печень, желудочно-

кишечный тракт, маточные трубы, костная ткань и другие органы, осуществляющие транспортные и метаболические функции [108, 164, 169, 187, 190, 259, 268]. В последующем изложении основное внимание будет уделено процессам инкреции щелочной фосфатазы пищеварительными железами.

Поджелудочная железа характеризуется высокой интенсивностью белкового синтеза, сопоставимой с активностью лактирующей молочной железы. При этом примерно 90% всего секреторного ферментного белка продуцируется ацинозными клетками. Интенсивность синтеза на клеточном уровне достигает 10^7 молекул фермента в минуту на один ациноцит [72, 78, 164, 168, 201, 281, 282, 313, 320, 342, 352, 365]. Панкреатический секрет обладает уникальной полиферментной специфичностью, содержа гидролазы, способные расщеплять практически все классы макронутриентов, поступающих с пищей. К числу ключевых ферментов секрета относятся панкреатическая амилаза (p-амилаза), протеолитические энзимы, липаза и щелочная фосфатаза [236, 242].

Основным и практически единственным ферментом, ответственным за расщепление пищевых триглицеридов (составляющих ~90% пищевых жиров), является панкреатическая липаза [71, 191, 197, 198, 203, 204, 231, 258, 285, 321, 334].

Совместно функционируя с энзимами слюны, желудочного и кишечного секретов, панкреатические гидролитические ферменты формируют важнейшее звено конвейерной системы желудочно-кишечного тракта. Их скоординированная активность гарантирует эффективную ассимиляцию нутриентов, поступающих в систему крово- и лимфообращения [144, 145, 146, 164, 192, 208, 220, 224, 256, 291]. В гестационный период данный процесс приобретает особую физиологическую значимость, формируя фундамент для адекватной трофики плода через транслокацию питательных веществ и гидролитических ферментов сквозь амниоплацентарный барьер.

Синтез накопленных в физиологии данных позволил классифицировать процесс пищеварения на основе происхождения гидролитических ферментов, выделив три его основных типа: собственное, симбионтное и аутолитическое пищеварение [9, 146, 147]. Для взрослого организма, а следовательно, и для материнского организма, характерно собственное пищеварение. У плода наблюдается аутолитическое и частично собственное пищеварение, тогда как у грудного ребенка присутствуют все три типа: аутолитическое, собственное и начинающее формироваться симбионтное.

Аутолитический тип пищеварения обеспечивается за счет ферментов, поступающих в усваивающий организм в составе потребляемой пищи или поглощаемой жидкой питательной среды. Данный механизм реализуется при амниотрофном питании плода и лактотрофном питании ребенка грудного возраста [68, 69, 112].

В системах «мать–плод» и «мать–грудной ребенок» источником экзогенных ферментов выступает материнский организм. Эти гидролазы поступают в системный кровоток матери посредством инкреции из её пищеварительных желез [53, 54, 55, 62, 63, 64]. В дальнейшем эти инкретируемые ферменты участвуют в обеспечении экзогенного питания и регуляции процессов межутробного метаболизма [161, 164].

Важным элементом гематоэнтеральной циркуляции являются ферменты пищеварительных желез, которые рекретируются из кровотока и впоследствии включаются в

Современные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о нарушениях метаболизма при дисферментемиях, которые носят избирательный характер. Так, патология липидного обмена ассоциирована со снижением липолитической активности крови, нарушение углеводного обмена (в частности, при сахарном диабете) – с уменьшением амилолитической активности, а расстройства белкового обмена (например, при белковом голодании) – со снижением протеазной активности крови [74, 76, 77, 80, 82]. При этом сами ферменты-гидролазы, участвующие в

процессах ограниченного протеолиза, как белковые молекулы подвергаются последовательному распаду на биологически активные фрагменты и фракции, обладающие регуляторными свойствами [79].

Инкретируемые ферменты (пепсиноген, трипсиноген, амилаза) обладают анаболическим эффектом [53–55], реализуемым через модуляцию активности гастроинтестинальных гормонов [3, 6].

В связи с этим возникает фундаментальный вопрос: какова физиологическая значимость инкреции гидролаз пищеварительными железами и какую регуляторную функцию они выполняют в системе «мать-плод» на протяжении всего периода гестации?

Эндосекреция ферментов является неотъемлемым компонентом системы поддержания ферментного гомеостаза, осуществляющей регуляторное воздействие на анаболические и катаболические процессы в организме беременной женщины [74, 79, 80]. Рекретируемые ферменты, попадающие в состав амниотической жидкости, утилизируются плодом в процессе заглатывания, обеспечивая реализацию механизмов аутолитического пищеварения и амниотрофного питания [144, 147].

Адекватное питание представляет собой фундаментальный фактор, определяющий гармоничный рост и внутриутробное развитие плода, а также последующее поддержание здоровья и резистентности организма в системах «материнский организм - околоплодные воды - плод» и «мать - грудное молоко - новорожденный - грудной ребенок» [6, 68, 69]. Фетоплацентарный барьер, характеризующийся избирательной проницаемостью, принимает непосредственное участие в формировании амниотической жидкости. На определенных стадиях онтогенеза данная биологическая жидкость служит важным источником нутриентов для плода, который заглатывает ее, получая полимерные субстраты и гидролитические ферменты, способные осуществлять их расщепление в соответствующих физиологических условиях [6, 59, 90, 126, 144].

Амниотрофный тип питания реализуется через механизмы аутолитического пищеварения в желудочно-кишечном тракте плода при участии ферментов, которые первоначально инкретируются в системную циркуляцию материнского организма и затем поступают в околоплодные воды посредством рекреции и трансцитоза. В свою очередь, лактотрофное питание обеспечивается нутриентами, образующимися в результате гидролиза компонентов молозива и молока ферментами рекреторного происхождения.

Выявление гидролитической активности в широком спектре биологических жидкостей (лимфа, кровь, ликвор, моча и др.) в условиях, имитирующих активацию пищеварительных ферментов в ЖКТ, является убедительным доказательством их рекреторно-эксреторного происхождения в данных средах и актуализирует проблему определения физиологической роли инкреции [70, 71, 72]. Проведенный системный мониторинг беременных и рожениц позволил верифицировать концепцию о функциональной преемственности между последовательными этапами развития организма – гематотрофным, амниотрофным и лактотрофным [68, 69]. Эта связь обеспечивается механизмом аутолитического пищеварения с участием ферментов, инкретируемых пищеварительными железами матери. В рамках исследований была изучена динамика ферментного гомеостаза в контексте гестации и родов, с учетом нутритивного статуса женщин и критериев зрелости новорожденных [68, 69, 80].

Следовательно, становление автономного пищеварения и сбалансированное развитие организма ребенка обеспечиваются интегральным взаимодействием инкретируемых ферментов, мигрирующих из материнской кровеносной системы в амниотическую жидкость и грудное молоко, с системными гормонами и регуляторными пептидами.

Мультифункциональность ферментов, инкретируемых пищеварительными железами, которая обеспечивает естественные биотехнологические процессы и регуляцию механизмов пищеварения и

нутритивного обеспечения [76, 82, 144, 146, 147], создает теоретическую базу для последующих научных изысканий, направленных на исследование метаболических путей и физиологической значимости указанных ферментов в условиях нормы и патологии.

Следовательно, секреторная активность пищеварительных желез выступает в качестве ключевого механизма, реализующего гидролитический потенциал желудочно-кишечного тракта. Данный процесс направлен на деполимеризацию пищевых нутриентов с образованием олигомеров, пептидов и мономеров, способных к абсорбции в системный кровоток и лимфатическую систему [74, 79].

Не менее значимым аспектом функционирования пищеварительных желез выступает транспорт гидролаз в кровь и лимфу, определяемый как инкреция ферментов. С позиций физиологии, гипо- и гиперферментемии представляют собой состояния, инициирующие ответные реакции со стороны специфических функциональных систем организма. Принимая во внимание, что любая сложная система, включая диадру «мать–плод», реализует полифункциональность [144], было исследовано взаимодействие инкретируемых в кровоток ферментов с различными гистогематическими барьерами. В частности, объектом детального изучения стал гематоплацентарный барьер – закономерности его формирования и проницаемости для эндосекретируемых пищеварительных ферментов, циркулирующих в крови [53, 54, 55].

Полифункциональность пищеварительных гидролаз проявляется в их вовлеченности в поддержание гомеостаза посредством элиминации избыточных соединений из кровотока, а также участия в механизмах регуляции собственного ферментного баланса в крови. Изменения данных гомеокинетических параметров оказывают влияние на функциональную активность органов и систем, а также на межорганизменные взаимодействия в системе «мать–плод», интегрированные посредством креаторных связей [53].

Фермент, будучи сложной молекулярной системой, изначально обладает полифункциональным потенциалом. Конкретная реализация этого потенциала – будь то гидролитическая, анаболическая, транспортная, конформационная или сигнальная функция – детерминируется параметрами микроокружения, в котором находится молекула [53, 54].

Протеолитические ферменты осуществляют катализ реакций ограниченного протеолиза, в качестве субстратов для которых могут выступать, в частности, и сами энзимы как белковые макромолекулы. Образующиеся в ходе этого процесса пептидные фрагменты проявляют свойства биологически активных соединений [252], а также способны функционировать в рамках системы «кишечник-мозг» [99].

Существование указанной функциональной системы получило комплексное эволюционное, физиологическое и онтогенетическое обоснование в многочисленных научных работах. Структурная организация и функциональные параметры гематоэнцефалического барьера проходят поэтапное созревание, начиная с пренатальной фазы и периода новорожденности, продолжая развитие в раннем детском возрасте и завершая формирование зрелого статуса [62, 63, 64].

Остаются недостаточно исследованными принципы поддержания гомеостатического баланса инкретируемых пищеварительными железами ферментов у беременных женщин в разрезе триместров гестации, механизмы и пути регуляции специфически изменяющейся концентрации гидролаз в системной циркуляции, а также ее взаимосвязь с нутритивным статусом, антропометрическими характеристиками женщины и процессами трофического обеспечения развивающегося плода.

Многообещающим научным направлением представляется изучение особенностей перераспределительных механизмов поддержания гомеостаза инкретируемых ферментов в организме женщин в период гестации. Параллельно остается неоцененным вклад амниоплацентарной системы в

регуляцию уровня гидролаз через их утилизацию в процессах амниотрофного питания и аутолитического пищеварения у развивающегося плода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Материалы исследования.

В исследовании приняли участие 152 беременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет с физиологическим течением беременности, относящиеся к категории первородящих. Контрольную группу составили 45 здоровых небеременных женщин аналогичной возрастной категории.

Всем участницам проводилось определение активности гидролаз (пепсиногена, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы) и трансаминаз (АСТ, АЛТ) в образцах сыворотки крови, слюны, мочи и копрофильтрата в динамике по триместрам гестации и после родоразрешения. В процессе родовой деятельности осуществлялся забор околоплодных вод, пуповинной крови и образцов плаценты для приготовления гомогенатов. В раннем послеродовом периоде (первые и пятые сутки) анализировались образцы молозива и грудного молока, а также мочи и копрофильтрата новорожденных.

На клинической базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева» проводилось дополнительное обследование беременных женщин в момент родов ($n = 82$), из которых у 20 был диагностирован нарушенный углеводный обмен. В рамках данного направления изучались концентрация и активность щелочной фосфатазы, амилазы и липазы в пуповинной крови и гомогенатах плацентарной ткани [1, 2].

Срок беременности на момент родов определялся по дате последней менструации, дате первого шевеления плода, по явке в женскую консультацию, данным наружного акушерского и ультразвукового исследования.

Клинические данные о течении беременности и родов были получены на основании обменно-уведомительной карты наблюдения беременной и родильницы, истории родов, истории развития новорожденного.

Были оценены антропометрические параметры: исходная масса тела женщины, ее рост, ежемесячная прибавка массы в течение беременности, а также общая прибавка веса за весь гестационный период.

Для объективной оценки телосложения участниц исследования проводился расчет весо-ростового индекса, индекса Кетле и индекса Рорера [2].

Методы оценки антропометрических показателей:

1. Весо-ростовой индекс (соотношение массы тела в граммах к длине тела в сантиметрах) с нормальным диапазоном 400–450 г/см.
2. Индекс Кетле (отношение массы тела в граммах к квадрату длины тела в сантиметрах).
3. Индекс Рорера (отношение массы тела в килограммах к кубу длины тела в метрах).

Протокол забора биологических образцов:

1. Забор венозной крови (5-10 мл) из локтевой вены.
2. Сбор слюны (3-5 мл) после предварительного полоскания рта.
3. Стандартный сбор утренней мочи.
4. Приготовление копрофильтрата (1 г фекалий на 10 мл дистиллированной воды).
5. Забор околоплодных вод при амниотомии.
6. Получение пуповинной крови (5 мл) после пересечения пуповины.
7. Сцеживание молозива и грудного молока.

Обработка образцов:

Все биологические пробы отбирались утром натощак в идентичных условиях. Плацентарная ткань обрабатывалась методом гомогенизации в стандартизированных условиях. Образцы хранились и транспортировались при постоянной температуре -4°C .

Исследования проводились на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева». Помимо энзимологических методов исследования

биологических жидкостей, учитывались результаты биохимических, клинических и функциональных исследований состояния матери и плода, проводимых в условиях родильного дома.

Исследование выполнено с соблюдением этических норм при наличии информированного добровольного согласия пациенток.

2.2. Клинико-лабораторная характеристика беременных и небеременных женщин.

Для проведения исследования были сформированы клинические группы в соответствии с общепринятыми рекомендациями, с учетом данных лабораторных, микробиологических, инструментальных методов обследования, включая ультразвуковую диагностику.

Все обследованные беременные женщины были распределены на три группы для решения поставленных исследовательских задач. Первую группу составили 86 беременных с нормальной массой тела плода, вторую - 34 беременные с маловесным плодом, третью - 32 беременные женщины с крупным плодом.

Контрольную группу образовали 45 практически здоровых небеременных женщин в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $24,2 \pm 0,3$ года), не имеющих какой-либо патологии и сопутствующих заболеваний.

У беременных женщин первой группы (с нормальной массой тела плода) исходная масса тела до беременности составляла $68,1 \pm 3,5$ кг при среднем росте $164,1 \pm 7,8$ см. Общая прибавка массы тела за период гестации у исследуемых женщин в среднем соответствовала $9,2 \pm 0,3$ кг ($0,41$ кг/нед) (табл. 2). Расчетная должная масса тела равнялась $54,2 \pm 0,06$ кг. Фактическая масса тела в процентах от должной составляла в среднем $108,1\%$.

Проведенный расчет антропометрических показателей выявил у исследуемых женщин следующие значения: весо-ростовой индекс - $415,2 \pm 21,2$ г/см, индекс Кетле - $2,4 \pm 0,06$ г/см², индекс Рорера - $15,3 \pm 0,2$ кг/м³.

Показатели, характеризующие течение беременности и родов у
исследуемых групп женщин

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
Число женщин	86	34	32
Рост женщин, см	164,1±7,8	163,6±9,4	166,5±10,2
Масса тела женщин до беременности, кг	68,1±3,5	61,7±2,3	71,0±3,8
Общая прибавка массы тела за время беременности, кг	9,2±0,3	10,2±0,7	11,7±0,7
Должная масса тела, кг	54,2±0,06	54,3±0,6	57,1±0,05
Масса тела от должной, %	108,1	87,3	115,6
Весо-ростовой индекс, г/см	415,2±21,2	375,4±17,9	425,5±25,1
Индекс Кетле, г/см ²	2,4±0,06	2,2±0,02	2,5±0,06
Индекс Рорера, кг/м ³	15,3±0,2	13,8±0,08	15,2±0,2
Течение беременности (% женщин)			
Ранний токсикоз, %	2,8	2,2	3,1
Анемия, %	1,5	1,6	1,4
Слабость родовой деятельности, %	4,3	3,7	5,3
Характеристика новорожденных (n=152)			
Масса новорожденных, г	3367,5±75,1	2228,2±64,1	4105,1±86,2
Длина тела, см	52,2±3,8	45,6±2,7	52,6±3,8
Оценка по Апгар на первой мин., в баллах	7,8±0,3	6,4±0,2	7,2±0,3
Оценка по Апгар на пятой мин., в баллах	8,4±0,4	7,2±0,3	8,1±0,4

Установлено, что масса тела детей, родившихся у женщин этой группы, составляла в среднем 3367,5±75,1 г, что соответствовало нормальным показателям, с оценкой по шкале Апгар на первой минуте - 7,8±0,3 балла, на пятой минуте - 8,4±0,4 балла.

У беременных женщин второй группы (с маловесным плодом) антропометрические показатели характеризовались следующими значениями: масса тела до беременности - 61,7±2,3 кг, рост - 163,6±9,4 см. Общая прибавка массы тела на протяжении беременности составляла 10,2±0,7 кг.

Должная масса тела составляла $54,3 \pm 0,6$ кг, а масса тела в % от должной – 87,3%. Весо-ростовой индекс составлял $375,4 \pm 17,9$ г/см. Индексы Кетле и Рорера составляли $2,21 \pm 0,02$ г/см² и $13,8 \pm 0,08$ кг/м³, соответственно.

Масса тела детей, родившихся у данной группы женщин, составляла в среднем $2228,2 \pm 64,1$ г, что существенно ниже нормальных показателей, с оценкой по Апгар на первой минуте – $6,4 \pm 0,2$ балла, на пятой минуте – $7,2 \pm 0,3$ балла.

У беременных женщин третьей группы (с крупным плодом) антропометрические показатели характеризовались следующими значениями: исходная масса тела до наступления беременности составляла $71,0 \pm 3,8$ кг при среднем росте $166,5 \pm 10,2$ см. Общая прибавка массы тела за период гестации достигала в среднем $11,7 \pm 0,7$ кг.

Расчетная должная масса тела составила $57,1 \pm 0,05$ кг. Фактическая масса тела в процентном отношении к должной достигала в среднем 115,6%, что свидетельствует о ее превышении относительно нормативных показателей.

Весо-ростовой индекс у данной группы женщин составил $425,5 \pm 25,1$ г/см, индекс Кетле – $2,5 \pm 0,06$ г/см², а индекс Рорера – $15,2 \pm 0,2$ кг/м³.

Масса тела детей, родившихся у данной группы женщин, составляла в среднем $4105,1 \pm 86,2$ г, что превышает нормальные показатели, с оценкой по Апгар на первой минуте – $7,2 \pm 0,3$ балла, на пятой минуте – $8,1 \pm 0,4$ балла.

2.3. Основные методы определения активности ферментов.

2.3.1. Тирозиновый метод определения пепсиногена.

Исследование протеолитической активности биологических проб выполнялось при оптимальном для действия пепсина уровне кислотности (pH). Количественное определение пепсиногена в плазме крови, моче, слюне, копрофильtrate, околоплодных водах, пуповинной крови, молозиве и грудном молоке проводилось по протеолитической активности при pH=1,5–2,0 с спектрофотометрическим определением тирозина. Основой

использованной методики служит инкубация белкового субстрата с исследуемыми биологическими жидкостями (сыворотка крови, моча, слюна, копрофильтрат, околоплодные воды, пуповинная кровь, молозиво, грудное молоко). Уровень ферментативной активности определяли по количеству тирозина, образующегося в процессе протеолиза. В примененной модификации методики в качестве субстрата использовалась лиофильно высушенная плазма крови [37]

Протокол анализа:

1. Отбирали 0,5 мл исследуемого материала.
2. Добавляли 1,0 мл 1% раствора сухой плазмы, приготовленного на 0,1Н растворе соляной кислоты ($\text{pH}=1,5-2,0$).
3. Смесь тщательно перемешивали и инкубировали в термостате при 37°C в течение 24 часов.
4. Параллельно готовили контрольный образец без биологического материала.
5. После инкубации вносили по 5 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты.
6. В контрольную пробу дополнительно добавляли 0,5 мл соответствующего исследуемого материала.
7. Пробы центрифугировали в течение 30 минут при 3000 об/мин.
8. Оптическую плотность супернатантов измеряли на спектрофотометре при длине волны 280 нм.
9. Расчет ферментативной активности осуществляли с использованием калибровочной кривой по стандартным растворам тирозина.

Для проб мочи и слюны применяли аналогичную методику с сокращением времени инкубации до 12 часов.

За единицу активности пепсиногена в 1 мл биологической жидкости принимали количество фермента, катализирующее образование 1 мкг тирозина в процессе ферментативного гидролиза белкового субстрата при температуре 37°C .

2.3.2. Определение активности амилазы.

Исследование активности α -амилазы в образцах сыворотки крови, мочи, слюны, копрофильтрата, околоплодных вод, пуповинной крови, молозива и грудного молока проводили амилокластическим методом по Каравею. Принцип метода основан на колориметрической регистрации уменьшения концентрации крахмала в результате ферментативного гидролиза по изменению интенсивности окраски йодкрахмального комплекса.

Протокол анализа:

1. В качестве субстрата использовали 0,1% раствор растворимого крахмала, приготовленный на фосфатном буфере с pH=7,2.

2. В опытную и контрольную пробирки вносили по 1 мл субстрата.

3. Пробирки прогревали в термостате при 37°C в течение 5 минут.

После термостатирования:

1. в опытную пробу добавляли 0,02 мл исследуемого образца.

2. в контрольную пробу - 0,02 мл дистиллированной воды.

Инкубацию продолжали 7,5-8,0 минут при 37°C.

После инкубации в обе пробирки немедленно вносили:

1. по 1 мл раствора йода (разведение 1:100).

2. по 8 мл дистиллированной воды.

Колориметрирование проводили на фотоэлектроколориметре с красным светофильтром (630 нм) относительно контроля с водой.

Расчет активности:

Активность амилазы рассчитывали по формуле:

Количество грамм крахмала = $(E_k - E_o) / E_k \times 160$

где:

E_k - оптическая плотность контрольной пробы

E_o - оптическая плотность опытной пробы

160 - коэффициент пересчета на количество крахмала в граммах, гидролизованного 1 л биологической жидкости за 1 час инкубации при 37°C (г/л×ч)

2.3.3. Определение активности щелочной фосфатазы.

Активность щелочной фосфатазы в биологических образцах (сыворотка крови, моча, слюна, копрофильтрат, околоплодные воды, пуповинная кровь, молозиво и грудное молоко) определяли унифицированным методом с использованием реагентов производства «Lahema Diagnosticum» (Чехия).

Принцип метода:

Метод основан на способности щелочной фосфатазы гидролизовать субстрат 4-нитрофенилфосфат в N-метил-D-глюкаминовом буфере с образованием 4-нитрофенола и неорганического фосфата. Количественным показателем ферментативной активности служит концентрация образованного 4-нитрофенола, определяемая фотометрически по методу константного времени.

Протокол анализа:

1. В контрольную и опытную пробирки вносили по 1 мл глюкаминового буфера.
2. В опытный образец добавляли 0,02 мл исследуемого материала.
3. Проводили предварительную инкубацию при 37°C в течение 5 минут.
4. В каждую пробирку вводили по 0,2 мл рабочего раствора субстрата (4-нитрофенилфосфат).
5. Осуществляли повторную инкубацию при 37°C в течение 10 минут.
6. На финальном этапе в обе пробирки добавляли по 0,5 мл раствора ингибитора.
7. В контрольную пробу дополнительно вносили 0,02 мл исследуемого материала.

Измерения и расчет:

Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине волны 420 нм в интервале от 5 до 30 минут. Использовали кювету с толщиной поглощающего слоя 1 см и красный светофильтр.

Рассчитывали разность оптических плотностей между опытной пробой (A1) и контрольным раствором (A2). Активность фермента выражали в международных единицах на литр (Ед/л).

2.3.4. Определение активности липазы.

Активность липазы в биологических жидкостях пациенток определяли стандартизированной методикой с использованием оливкового масла в качестве субстрата [39, 100, 101].

В основе метода лежит фиксация уменьшения мутности суспензии оливкового масла в результате ее ферментативного расщепления.

Уровень активности липазы напрямую зависит от интенсивности гидролиза триглицеридов, который оценивается по количеству образующихся жирных кислот. Полученные значения активности выражали в единицах на миллилитр (ед/мл).

2.3.5. Определение активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ).

Количественное определение активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) в биологических жидкостях (сыворотка крови, моча, слюна, копрофильтрат, амниотическая жидкость, пуповинная кровь, молозиво, грудное молоко) проводили с использованием колориметрического метода Райтмана-Френкеля, основанного на реакции с 2,4-динитрофенилгидразином.

Метод основан на способности АСТ катализировать реакцию трансформации между α -аспартатом и 2-оксоглутаратом с образованием α -глутамата и оксалоацетата. Количественное определение активности фермента осуществляется путем спектрофотометрического измерения оптической плотности гидразонов 2-оксоглутаровой и пировиноградной кислот в щелочных условиях.

АЛТ катализирует реакцию переаминирования между α -аланином и 2-оксоглутаратом, приводящую к образованию α -глутамата и пирувата. Количественное определение активности фермента основано на

спектрофотометрическом измерении оптической плотности гидразонов 2-оксоглутаровой и пировиноградной кислот в щелочной среде.

Статистическая обработка результатов исследования.

Для статистической обработки результатов применяли программные пакеты Microsoft Excel 2003, Primer of Biostatistics 4.03 и SPSS 23.0. Оценку достоверности межгрупповых различий по изучаемым параметрам проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

Достоверность научных положений и выводов в диссертации обеспечена использованием методов описательной и аналитической статистики в программе GraphPad Prism 5.04. За критический уровень значимости принимали $p=0,05$.

Для описания центральной тенденции использовалось значение среднего арифметического, в качестве меры рассеяния – величина стандартного отклонения.

Анализ взаимосвязей между изучаемыми признаками проводили с расчетом коэффициента парной корреляции (r) с определением его стандартной ошибки (mr) и оценкой статистической значимости по t -критерию Стьюдента.

Сила корреляционной связи интерпретировалась следующим образом: сильная - при $r > 0,7$; умеренная - при значениях $|r|$ в диапазоне 0,3-0,7; слабая - при $|r| < 0,3$.

Большинство результатов представлено в формате "среднее арифметическое \pm стандартное отклонение". Для данных с непараметрическим распределением использовали медиану с межквартильным размахом в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — нижний и верхний квартили соответственно.

2.4. Объем проведенных исследований.

Изучение активности пищеварительных ферментов в образцах сыворотки крови, слюны, мочи и копрофильтрата было выполнено у 45 условно здоровых небеременных женщин и 152 беременных, которые были распределены на группы: 86 женщин с нормальными показателями массы тела плода, 34 — с маловесным плодом и 32 — с крупным плодом. Анализы проводились в динамике по триместрам гестации и в послеродовом периоде.

Также было осуществлено энзимологическое исследование проб амниотической жидкости, пуповинной крови и плацентарного гомогената, а также молозива, грудного молока, мочи и копрофильтрата новорожденных. Всего было проведено около 5100 исследований (табл. 3).

Таблица 3

Общий объем проведенных исследований у небеременных и беременных женщин

Материал исследования	Общее количество проб			
	Контрольная группа	Беременные с нормальной массой тела плода	Беременные с маловесным плодом	Беременные с крупным плодом
1. Кровь	190	350	140	130
2. Слюна	195	350	145	135
3. Моча	190	360	145	135
4. Копро-фильтрат	200	360	150	130
5. Амниотическая жидкость	-	90	35	32
6. Пуповинная кровь	-	88	35	33
7. Молозиво	-	180	70	65
8. Молоко	-	180	70	65
9. Гомогенат плаценты	-	92	35	33
10. Кал ребенка	-	190	75	65
11. Моча ребенка	-	190	75	65

ГЛАВА 3. ИНКРЕЦИЯ И ВЫДЕЛЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕ РОДОВ

3.1. Эндосекреция пищеварительных ферментов в кровь и ферментемии.

Происхождение пищеварительных ферментов-гидролаз, обнаруживаемых в биологических жидкостях системы «Мать – плацента – плод», имеет материнскую природу. После их инкреции в системный кровоток происходит распределение этих ферментов по организму с последующим транспортом через гистогематические барьеры, в частности, через маточно-плацентарный барьер.

Вопрос о происхождении гидролитических ферментов в биологических средах остается недостаточно изученным. Согласно данным литературы, ферменты поступают из пищеварительного тракта в кровь в результате их инкреции, после чего выделяются в составе биологических жидкостей посредством рекреции. Элиминация ферментов из организма осуществляется через мочевыделительную систему, потовые железы и желудочно-кишечный тракт в процессе экскреции [74, 75, 79, 87, 114, 145, 165, 255, 260, 355].

Уровень плазмопепсиногена отражает интенсивность обмена аминокислот и процессы анаболизма [3, 171, 219, 371]. У женщин вне состояния беременности (контрольная группа) величина этого показателя составляет $58,11 \pm 1,12$ тирозиновых единиц/мл, что соответствует среднестатистическим значениям, приведенным в литературных источниках [171].

В первом триместре у беременных с нормальной массой тела плода фиксируется достоверное ($p < 0,001$) снижение протеолитической активности в 1,35 раза относительно показателей контрольной группы. Во втором триместре активность пепсиногена повышается, но не достигает показателей контроля ($p < 0,05$). В третьем триместре она снижается, в послеродовой период сохраняется на низких значениях (табл. 4).

На судьбу плазмопепсиногена оказывают влияние выделение его с мочой, в составе слюны и экскреция его кишечником (копрофильтрат), осуществляющим минимальный сброс фермента, сохраняя его гомеостаз в организме женщины при беременности.

Таблица 4

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в крови у лиц контрольной группы и беременных женщин, имеющих нормальную массу тела плода, по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с нормальной массой тела плода (n=86)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	58,11 ± 1,12	44,22 ± 3,34**	53,81 ± 4,12*	48,15 ± 1,30**	44,39 ± 1,19**
2.Амилаза (ед/мл)	13,53 ± 0,82	11,35 ± 1,11	18,20 ± 1,0**	25,01± 0,80**	17,75 ± 0,65**
3.Липаза (ед/мл)	18,16 ± 0,73	15,82 ± 0,51*	21,42 ± 0,65**	32,13 ± 0,24**	21,35 ± 0,16**
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	722,1 ± 27,4	1015,6 ± 38,7*	1200,1 ± 40,8**	1287,8 ± 41,5**	855,6 ± 31,4*
5.АСТ (ед/мл)	11,13 ± 1,21	12,11 ± 1,21	14,34 ± 1,21*	18,55 ± 1,48**	14,03 ± 1,29
6.АЛТ (ед/мл)	8,81 ± 0,72	13,74 ± 1,11*	15,92 ± 1,33*	20,49 ± 1,64**	14,54 ± 1,28*
7. АСТ/АЛТ	1,26 ± 0,04	0,88± 0,01*	0,89 ± 0,01*	0,90 ± 0,01*	0,96 ± 0,02*

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – p<0,05; ** - p<0,0001

Таким образом, плазмопепсиноген участвует в анаболизме аминокислот в организме матери и плода.

Амилолитическая активность сыворотки крови у женщин контрольной группы составляла $13,53 \pm 0,82$ ед/мл. У беременных женщин с нормальной массой тела плода активность фермента в первом триместре сохранялась на уровне, близком к контрольным значениям, тогда как во втором и третьем триместрах отмечалось достоверное повышение показателя (в 2 раза; $p < 0,001$) по сравнению как с контрольной группой, так и с данными первого триместра беременности. В послеродовом периоде активность фермента снижалась, но оставалась выше контрольных значений (табл. 4).

Была установлена корреляционная связь средней силы между активностью амилазы в сыворотке крови у женщин в конце гестационного периода и в послеродовом периоде ($r = +0,55 \pm 0,08$; $p < 0,05$).

Амилолитическая активность сыворотки крови обеспечивается поступлением слюнной и панкреатической α -амилаз, инкреция которых при беременности, особенно в конце ее, повышается. Возможно, это связано с сопротивлением оттока секрета из протоков поджелудочной железы и усилением синтеза фермента слюнными железами у беременных женщин. Доказано, что амилаза участвует в обмене углеводов, который изменен в условиях беременности [35, 337, 351] в материнском организме и у плода.

Активность липазы в сыворотке крови имела тенденцию к повышению во втором, третьем триместрах и после родов, в то время как в первом триместре – снижалась по сравнению с показателями женщин контрольной группы. Различия показателей между таковыми беременных и контролем отличаются достоверностью ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Синтез липолитического фермента, судя по показателям сыворотки крови, и выделение его из крови у беременных женщин с нормальной массой тела плода, увеличен, что обусловлено инкрецией фермента в условиях повышенного гидростатического давления в протоках поджелудочной железы. Также это доказывает участие липазы крови в липидном обмене [191, 198, 289, 328, 344].

Промежуточное значение между гидролазами и трансаминазами занимает щелочная фосфатаза [11, 119, 120, 187, 259, 268]. Она выполняет транспортную, регуляторную, интегрирующую роль. Источниками щелочной фосфатазы крови являются кишечник, поджелудочная железа, печень, костная ткань, фаллопьевы трубы [11, 259, 268].

В процессе формирования системы «Мать-плод» и сопутствующего транспорта метаболитов, щелочная фосфатаза демонстрирует активное включение в физиологические процессы беременности, особенно выраженное в первом триместре. Повышенный уровень ферментативной активности сохраняется во втором и третьем триместрах гестации у женщин с нормальной массой тела плода ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), а также в послеродовом периоде ($p < 0,05$).

Щелочная фосфатаза участвует в энергетическом обмене, поставляя фосфатные группы для процессов транспорта, а также влияет на состояние кальций-фосфорного обмена в костной ткани, формирующейся у плода [119].

В известной нам литературе не описаны возможные механизмы выделения из крови трансаминаз, что мы и предполагаем, анализируя полученные данные. Возможны и другие причины изменения трансаминазной активности в биологических жидкостях (состояние печени).

В сыворотке крови в течение беременности у женщин с нормальной массой тела плода регистрируется повышение активности АСТ и АЛТ по сравнению с контрольной группой. АСТ выступает интегратором метаболических процессов и индикатором перекисного окисления липидов в механизме цитолиза, тогда как АЛТ участвует в процессах катаболизма и глюкозо-аланиновом шунте. Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), отражающий адаптационную перестройку метаболических потоков, составлял у небеременных женщин $1,26 \pm 0,04$, а в период гестации снижается ниже единицы преимущественно за счет более значительного увеличения активности АЛТ.

В сыворотке крови между активностью АСТ и АЛТ выявлено сильная корреляционная связь в конце беременности ($r=+0,71\pm 0,09$; $p < 0,05$), а также в послеродовой период ($r=+0,72\pm 0,09$; $p < 0,05$). Кроме того, после родов между активностью АСТ сыворотки крови и слюны обнаружена средней силы корреляционная связь ($r=+0,51\pm 0,11$; $p < 0,05$).

Поддержание гомеостаза пищеварительных гидролаз в организме беременных, имеющих плод с нормальной массой тела, осуществляется, как показывают наши данные, за счет процессов инкреции, рекреции и экскреции.

Что касается группы с маловесным плодом, то в ней при анализе сыворотки крови была зафиксирована определенная динамика активности ферментов (таблица 5).

По всем ферментам отмечается уменьшение их анаболизации из крови, что отражается на более высоких показателях их активности в сыворотке крови. Так, по пепсиногену в третьем триместре активность фермента имеет тенденцию к увеличению в 1,6 раза по сравнению с небеременными женщинами.

В послеродовой период наблюдается достоверное снижение протеолитической активности крови, наиболее выраженное по сравнению с третьим триместром беременности (в 1,4 раза; $p < 0,05$).

Активность амилазы в сыворотке крови у беременных женщин с маловесным плодом повышалась от начала к концу беременности, с последующим ее снижением после родов.

Липолитическая активность возрастала от триместра к триместру в большей степени, чем при беременности с нормальной массой тела плода, что указывает на характер и меньшее ее использование плодом для метаболизма липидов.

Наблюдалась корреляционная связь между активностью липазы сыворотки крови и копрофильтрата у женщин с маловесным плодом в третьем триместре беременности ($r=+0,53\pm 0,10$; $p < 0,05$).

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в крови у лиц контрольной группы и беременных женщин с маловесным плодом, по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контрольн ая группа (n=45)	Беременные с маловесным плодом (n=34)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	58,11 ± 1,12	48,31 ± 0,93*	55,02 ± 1,07	62,33 ± 1,19	39,44 ± 1,06*
2.Амилаза (ед/мл)	13,53 ± 0,82	17,22 ± 1,11	19,34 ± 1,21*	22,41 ± 0,92**	17,06 ± 1,04
3.Липаза (ед/мл)	18,16 ± 0,73	21,14 ± 0,64	33,42 ± 0,58**	37,09 ± 0,51**	24,17 ± 0,51**
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	722,1 ± 27,4	908,4 ± 26,2*	982,3 ± 28,4*	1085,3 ± 40,4**	892,6 ± 25,9*
5.АСТ (ед/мл)	11,13 ± 1,21	15,21 ± 1,22	19,11 ± 1,67*	22,72 ± 2,27**	12,03 ± 1,25
6.АЛТ (ед/мл)	8,81 ± 0,72	17,8 ± 1,54*	18,6 ± 1,82*	19,48 ± 2,38**	12,36 ± 1,54*
7. АСТ/АЛТ	1,26 ± 0,04	0,85± 0,01*	1,03 ± 0,02	1,16 ± 0,03	0,97 ± 0,02*

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – $p<0,05$; ** - $p<0,001$

Щелочная фосфатаза увеличивается менее существенно у беременных женщин с маловесным плодом, а после родов приближается к таковым показателям у небеременных и в среднем составляет $892,6 \pm 25,9$ ед/мл).

Трансаминазная активность сыворотки крови растет от триместра к триместру. Так, в первом триместре беременности активность АСТ превышает контрольные данные в 1,5 раза, во втором – в 1,8 раза ($p<0,05$), в

третьем – в 2,1 раза ($p < 0,001$), в послеродовой период снижается, достигая показателей контрольной группы.

Наиболее существенные изменения наблюдались в динамике активности АЛТ по триместрам гестации и в послеродовом периоде. На протяжении беременности показатели ферментативной активности превышали значения у небеременных женщин в 2–2,2 раза ($p < 0,05$), а в послеродовом периоде сохранялись на уровне, в 1,3 раза превышающем контрольные значения ($p < 0,05$). Была выявлена корреляционная связь средней силы между активностью АСТ и АЛТ у женщин после родоразрешения ($r = +0,57 \pm 0,09$; $p < 0,05$).

Коэффициент де Ритиса во втором и третьем триместре превысил единицу, тогда как в первом триместре и после родов показатель приближался к единице.

В зависимости от нахождения пищеварительных ферментов в тех или иных биологических жидкостях, они выполняют разнообразные функции, том числе анаболические эффекты, имеют сигнальное значение и регуляторное действие, проявляют гидролитическую активность [53, 54, 55, 74].

В результате инкреции ферментов и транспорта к тканям, они участвуют в изменении проницаемости гистогематических барьеров, обладают адаптивной трансформацией обмена веществ женщин.

Мало сведений о ферментном гомеостазе у беременных женщин в зависимости от массы тела плода.

Нами выявлено, что у беременных с крупным плодом, имеют место повышенные значения плазмопепсиногена (в конце беременности выше в 2,4 раза по сравнению с контролем; $p < 0,05$), остающегося высоким даже после родов (табл. 6), что может быть связано с повышенным анаболизмом аминокислот у растущего плода.

В то же время у этой группы беременных снижены значения амилолитической активности сыворотки крови во всех триместрах, возможно

– из-за конкурентных отношений между активностями пепсиногена и амилазы в белковом и углеводном обменах.

Таблица 6

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в крови у лиц контрольной группы и беременных женщин с крупным плодом по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с крупным плодом (n=32)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	58,11 ± 1,12	52,41 ± 1,28	64,43 ± 1,44*	71,66 ± 1,33*	60,07 ± 1,41
2.Амилаза (ед/мл)	13,53 ± 0,82	9,73 ± 1,18*	11,21 ± 1,74	11,34 ± 2,21	13,54 ± 2,23
3.Липаза (ед/мл)	18,16 ± 0,73	11,81 ± 1,54*	14,12 ± 1,62*	20,15 ± 1,98	19,10 ± 2,00*
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	722,1 ± 50,6	1100,6 ± 51,7*	1408,2 ± 54,2**	1479,1 ± 53,9**	977,3 ± 49,5*
5.АСТ (ед/мл)	11,13 ± 1,21	15,41 ± 1,13	17,82 ± 1,27*	20,25 ± 1,31**	11,12 ± 1,18
6.АЛТ (ед/мл)	8,81 ± 0,72	9,23 ± 0,85	12,64 ± 1,20*	16,0 ± 1,28**	9,12 ± 0,93
7. АСТ/АЛТ	1,26 ± 0,04	1,67 ± 0,07*	1,41 ± 0,05	1,26 ± 0,04	1,22 ± 0,04

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

На фоне вышеуказанных показателей липолитическая активность сыворотки крови практически не изменялась на протяжении всей беременности, оставаясь в пределах исходных контрольных величин небеременных женщин.

Отмечалась средней силы корреляционная связь между активностью липазы у женщин в конце беременности и послеродовой период ($r=+0,54\pm 0,09$; $p<0,05$).

Щелочнофосфатазная активность отличалась более высокими показателями по сравнению с беременными с маловесным плодом, что свидетельствует о ее более значительной роли в фосфорно-кальциевом обмене развивающегося плода [259, 268].

Трансаминазная активность сыворотки крови у исследуемой группы беременных женщин на протяжении беременности становится больше, особенно в отношении АСТ (включается глюкозо-аланиновый шунт). Поэтому отношение АСТ к АЛТ больше единицы на всем протяжении беременности.

В третьем триместре отношение АСТ к АЛТ становится равным с показателем коэффициента де Ритиса контроля, что отражает метаболическую связь класса гидролаз и трансаминаз.

3.2 Роль слюнных желез в рекреции и гомеостазе гидролаз.

Выведение из крови (рекреция) glanduloцитами различных экзокринных желез инкретируемых ферментов и гормонов является мало исследованным вопросом. Сама рекреция ферментов является одним из механизмов их гомеостазиса в организме. Ярким примером сочетания процессов секреции и рекреции ферментов служат glanduloциты слюнных желез. Ферменты слюны, кроме амилазы слюнных желез ($s \alpha$ -амилаза), имеют в основном рекреторное происхождение [41, 70, 74, 81]. К таким ферментам относятся изучаемые нами ферменты: пепсиноген, p - α -амилаза (панкреатическая), липаза, щелочная фосфатаза. АСТ и АЛТ совместно со щелочной фосфатазой выполняют транспортно-энергетическую функцию.

Рекрецию секреторных продуктов других glanduloцитов можно рассматривать как ресекрецию, т.е. повторную секрецию. Это обусловлено тем, что клетки рекретируют из состава интерстициальной жидкости и крови

продукты жизнедеятельности других секреторных клеток в составе данной железы или других желез [74, 76].

Слюнные железы являются примером, где проявляются секреторные, рекреторные (экскреторные), ресекреторные процессы, обеспечивающие не только гомеостаз, но и разнородный состав ферментов, соучаствующих в гидролитических реакциях, начинающихся в ротовой полости [41, 66, 67, 70, 73, 81].

Проведенное исследование процессов экскреции и рекреции ферментов включало анализ активности пепсиногена, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы и трансаминаз в слюне у небеременных женщин, а также у беременных с различной массой тела плода.

Установлено, что во II и III триместрах у беременных с нормальной массой плода протеолитическая активность слюны превышает таковую у небеременных. При этом в послеродовом периоде показатели активности фермента снижаются в 1,8 раза ($p < 0,05$) относительно уровня III триместра (табл. 7), что, вероятно, обусловлено его белок-синтезирующей функцией в системе «Мать - плод».

Синтез амилазы слюнными железами, ее секреция, рекреция и ресекреция у беременных женщин с нормальной массой тела плода имели тенденцию к увеличению от начала к концу беременности (в первый триместр – в 1,1 раза; во второй – в 1,5 раза ($p < 0,05$), в третий – в 2,0 раза ($p < 0,001$) по сравнению с небеременными). После родов активность амилазы снижалась, не достигая величин контрольной группы, что указывает на дальнейшую повышенную активность glanduloцитов и использование инкреции фермента для обеспечения амилазой молозива и грудного молока путем рекреции гидролаз молочными железами.

Обнаружена средней силы корреляционная связь между активностью амилазы слюны у женщин в третьем триместре беременности и после родов ($r = +0,52 \pm 0,09$; $p < 0,05$).

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в слюне у лиц контрольной группы и беременных женщин с нормальной массой тела плода по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с нормальной массой тела плода (n=86)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	1520,9 ± 112,2	1208,6 ± 48,2*	1807,0 ± 75,6	2612,9 ± 93,3**	1463,3 ± 53,8
2.Амилаза (ед/мл)	2385,3 ± 112,7	2506,2 ± 128,1	3515,1 ± 144,8*	4781,6 ± 215,7**	3109,0 ± 173,3
3.Липаза (ед/мл)	64,8 ± 7,0	78,1 ± 15,2*	90,3 ± 8,4**	121,1 ± 11,6**	70,9 ± 5,4
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	215,6 ± 22,3	722,0 ± 58,1**	518,2 ± 48,6**	361,8 ± 18,9	475,3 ± 41,1*
5. АСТ (ед/мл)	8,11 ± 1,16	7,22 ± 0,61*	8,63 ± 0,62	14,0 ± 1,22**	12,54 ± 1,01**
6. АЛТ (ед/мл)	6,41 ± 0,82	6,65 ± 0,53	10,42 ± 0,81**	13,19 ± 1,16**	11,28 ± 0,94**
7. АСТ/АЛТ	1,26 ± 0,04	1,09 ± 0,03	0,83 ± 0,01*	1,07 ± 0,03*	1,12 ± 0,03

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – p<0,05; ** - p<0,001

По выделению амилазы в составе слюны можно судить о динамике развития беременности, используя полученные данные в саливадиагностике [41, 66, 67, 70, 73, 81], отражающей состояние всего пищеварительного тракта, процессов гомеостазирования и углеводного обмена веществ у небеременных и беременных женщин.

Что касается липолитической активности слюны беременных с нормальной массой тела плода, то от первого к третьему триместру беременности выделение липазы увеличивается (в первом триместре - в 1,2 раза ($p < 0,05$), во втором триместре – в 1,4 раза ($p < 0,001$), в третьем триместре – в 1,9 раза ($p < 0,001$), оставаясь выше показателей контрольной группы в послеродовой период. Учитывая панкреатическое происхождение липазы, то по ее активности можно судить о состоянии ферментовыделительной деятельности поджелудочной железы при беременности.

В первом триместре гестации наблюдается существенное повышение (в 3,4 раза; $p < 0,001$) активности щелочной фосфатазы в слюне по сравнению с контрольной группой небеременных женщин. Данный показатель сохраняет повышенные значения на протяжении второго и третьего триместров, а также в послеродовом периоде.

Уровень активности данного фермента в слюне в период беременности отражает интенсивность его инкреции в кровеносное и лимфатическое русло. Он коррелирует с особенностями фосфорно-кальциевого обмена у плода и может рассматриваться в качестве неинвазивного маркера, характеризующего процесс развития его костно-мышечной системы.

У небеременных женщин трансаминазная активность ферментов в слюне – наибольшая и почти равна таковой в крови. При беременности у женщин с нормальной массой тела плода в первый триместр активность АСТ снижается (в 1,1 раза), во втором и третьем триместрах она повышается (в 1,1 и 1,7 раза ($p < 0,001$), а АЛТ увеличивается на протяжении всей беременности к ее окончанию, при этом остается высокой в послеродовой период. С учетом этих данных, меняется соотношение АСТ/АЛТ, которое больше единицы в первом, третьем триместрах и после родов, тогда как во втором триместре оно составляет $0,83 \pm 0,01$. Эти цифры характеризуют цитолиз и апоптоз в тканях слюнных желез при беременности, а также их участие в гомеостазе трансаминаз.

Выявлена корреляционная связь между уровнем АСТ слюны у женщин в третьем триместре беременности и после родов ($r=+0,52\pm 0,10$; $p<0,05$), АСТ и АЛТ слюны в конце беременности ($r=+0,64\pm 0,12$; $p<0,05$) и в послеродовой период ($r=+0,67\pm 0,11$; $p<0,05$).

У беременных женщин с маловесным плодом наблюдаются изменения показателей гомеостаза гидролаз и трансаминаз, которые состоят в том, что активность пепсиногена слюны больше по сравнению с женщинами с нормальной массой тела плода, лишь в третьем триместре она несколько меньше ($p<0,05$) (табл. 8). Несмотря на более высокое содержание пепсиногена в слюне по сравнению с женщинами с нормальной массой тела плода, остается одинаковой динамика изменения ферментативной активности на протяжении беременности у женщин с маловесным плодом.

Выделение амилазы в составе слюны у женщин с маловесным плодом гораздо меньше по всем триместрам, чем у женщин с нормальной массой тела плода, что может отражать состояние углеводного обмена.

Активность липазы в слюне у исследуемой группы женщин во все триместры беременности и в послеродовой период была существенно выше (в первом триместре – в 1,2 раза; во втором – в 1,4 раза ($p<0,05$), в третьем – в 1,5 раза ($p<0,05$), после родов – в 1,6 раза; $p<0,05$) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела плода.

Такая же картина обнаружена и в сыворотке крови, что указывает на состояние липидного обмена у беременных женщин с маловесным плодом, и возможно, отражается на развитии плода.

У женщин исследуемой группы активность щелочной фосфатазы в слюне, аналогично амилазе, является достоверно более низкой в сравнении с беременными, имеющими нормальную массу тела плода. Так, в первом триместре гестации активность данного фермента снижена в 1,7 раза ($p<0,05$), во втором – в 1,5 раза ($p<0,05$). В третьем триместре и послеродовом периоде уменьшение показателя составляет 1,1 раза ($p>0,05$).

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в слюне у лиц контрольной группы и беременных женщин с маловесным плодом по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с маловесным плодом (n=34)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	1520,9 ± 64,7	1316,3 ± 64,1	2167,2 ± 78,3	2443,5 ± 97,7*	1553,8 ± 72,2
2.Амилаза (ед/мл)	2385,3 ± 112,7	1806,2 ± 102,1	2912,3 ± 140,8	3717,3 ± 304,8*	2933,6 ± 339,0
3.Липаза (ед/мл)	64,8 ± 7,0	91,6 ± 5,2*	128,5 ± 8,4**	176,5 ± 11,6**	110,4 ± 7,5
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	215,6 ± 22,3	420,1 ± 36,1**	341,0 ± 35,4*	322,8 ± 30,9*	421,8 ± 38,4**
5. АСТ (ед/мл)	8,11 ± 1,16	6,24 ± 0,53*	10,11 ± 0,82**	11,73 ± 0,91**	8,93 ± 1,02
6. АЛТ (ед/мл)	6,43 ± 0,82	4,86 ± 0,33*	6,11 ± 0,55	8,03 ± 1,01*	7,52 ± 0,96*
7. АСТ/АЛТ	1,26 ± 0,04	1,29 ± 0,04	1,65 ± 0,05*	1,46 ± 0,04*	1,19 ± 0,03

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Активность АСТ и АЛТ в слюне у женщин с маловесным плодом была ниже, чем у женщин с нормальной массой тела плода, а коэффициент де Ритиса больше единицы на протяжении всей беременности, с наибольшими цифрами во втором триместре из-за большего увеличения активности АСТ по сравнению с АЛТ. Между активностью АСТ слюны в конце беременности и после родов ($r = +0,60 \pm 0,10$; $p < 0,05$), а также АСТ и АЛТ в послеродовой период ($r = +0,64 \pm 0,11$; $p < 0,05$) выявлена средней силы корреляционная связь.

Кроме того, сильная корреляционная связь обнаружена между уровнем АСТ и АЛТ слюны у исследуемой группы женщин в третьем триместре беременности ($r=+0,77\pm 0,12$; $p<0,05$).

У беременных женщин с крупным плодом ферментный состав слюны существенно отличался по сравнению с контрольными показателями небеременных женщин. Наблюдалось увеличение активности пепсиногена, амилазы и щелочной фосфатазы в слюне у женщин с крупным плодом (табл. 9).

Только в отношении липазы выявлено незначительное снижение ее активности в первом и втором триместре, но повышение – в третьем триместре беременности.

Имела место средней силы корреляционная связь между протеолитической активностью слюны у женщин до и после родов ($r=+0,53\pm 0,10$; $p<0,05$).

При сравнительном анализе женщин с крупным плодом и беременных с нормальной массой тела плода установлено повышение пепсиназной активности слюны при сохранении однотипной динамики показателей на протяжении гестационного периода. Выявлена параллельность изменений с показателями протеолитической активности сыворотки крови при $pH=1,5-2,0$. В отношении активности амилазы, липазы и щелочной фосфатазы отмечено снижение их экскреции со слюной у женщин с крупным плодом по сравнению с беременными с нормальной массой тела плода.

Трансаминазная активность слюны у исследуемой группы женщин имела разнонаправленные сдвиги, а коэффициент де Ритиса близок к единице.

При сравнении группы женщин с крупным плодом и группы женщин с маловесным плодом следует отметить большую протеолитическую активность слюны у первых во всех триместрах и в послеродовой период. У женщин с крупным плодом, будучи меньшей в первом и втором триместрах

беременности, амилалитическая активность слюны в третьем триместре возросла, оставаясь более высокой и после родов.

Таблица 9

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в слюне у лиц контрольной группы и беременных женщин с крупным плодом по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с крупным плодом (n=32)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	1520,9 ± 247,6	1800,2 ± 182,5	2706,1 ± 215,8**	3406,5 ± 263,6**	2606,3 ± 193,8**
2.Амилаза (ед/мл)	2385,3 ± 264,7	2019,7 ± 184,7*	2452,2 ± 218,5	3953,8 ± 232,7*	2623,5 ± 231,2
3.Липаза (ед/мл)	64,8 ± 7,0	52,1 ± 5,3*	63,4 ± 6,2	71,1 ± 6,8**	64,3 ± 5,7
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	215,6 ± 22,3	602,6 ± 30,4**	521,2 ± 28,3**	304,1 ± 23,6*	431,5 ± 25,1
5. АСТ (ед/мл)	8,11 ± 1,16	13,62 ± 1,43**	11,84 ± 1,32**	8,96 ± 1,12	7,12 ± 1,0
6. АЛТ (ед/мл)	6,43 ± 0,82	14,21 ± 1,51**	11,11 ± 1,35**	8,43 ± 1,17*	7,71 ± 1,14*
7. АСТ/АЛТ	1,26 ± 0,04	0,96 ± 0,02*	1,06 ± 0,03*	1,06 ± 0,03*	0,92 ± 0,03**

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – p<0,05; ** - p<0,001

На протяжении всей беременности липолитическая активность слюны была снижена, а щелочнофосфатазная отличалась большими изменениями в первые два триместра, а к третьему она снижалась.

Из трансаминаз АЛТ была выше во всех триместрах беременности. По АСТ наблюдались нестабильные показатели, хотя коэффициент де Ритиса приближался к единице.

Таким образом, при беременности наблюдается определенная динамика изменения ферментативной активности слюны, а слюнные железы участвуют в сохранении гомеостатических параметров на необходимом уровне для развития плода. Данные о выделении ферментов в составе слюны могут применяться для саливадиагностики как неинвазивного метода исследования [81].

3.3 Ренальное выделение (экскреция) в механизмах гомеостаза инкретируемых ферментов при беременности.

Экскреторной способностью обладают почки, которые осуществляют механизмы фильтрации, реабсорбции и секреции определенных веществ – продуктов метаболизма, мочевины, ксенобиотиков, антибиотиков, гормонов и ферментов. Они участвуют в анаболизме веществ и даже в них осуществляются гидролитические процессы: протеолиз у плодов и новорожденных детей в тубулярной системе [53, 80, 82, 84, 165].

В связи с полифункциональностью почек оценивать показатели мочи необходимо с разных позиций, особенно это касается инкретируемых в кровь ферментов пищеварительных желез (уропепсиногена, уроамилазы, щелочной фосфатазы, липазы) и трансаминаз, участвующих в транспортно-энергетических процессах вообще и при беременности в системе «Мать – плод - новорожденный» [55, 64].

На протяжении беременности в составе мочи увеличивается протеолитическая активность при низких значениях рН (1,5-2,0) и к концу беременности (III триместр) становится более чем в вдвое больше таковой у небеременных женщин, понижаясь в послеродовой период, сохраняя гомеостаз фермента в группе женщин с нормальной массой тела плода (табл. 10).

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в моче у лиц контрольной группы и беременных женщин нормальной массой тела плода по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с нормальной массой тела плода (n=86)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	4520,3 ± 154,3	5200,8 ± 122,4*	7800,1 ± 126,8**	9650,1 ± 131,1**	3698,5 ± 113,9*
2.Амилаза (ед/мл)	64,1 ± 4,3	42,2 ± 1,8**	50,6 ± 2,7**	67,2 ± 4,9	41,2 ± 2,1**
3.Липаза (ед/мл)	20,6 ± 0,8	24,4 ± 0,4*	35,2 ± 1,6**	41,8 ± 1,9**	27,5 ± 0,5
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	428,6 ± 31,5	320,1 ± 16,7*	480,7 ± 34,1	410,9 ± 29,6	240,4 ± 9,9*
5.АСТ (ед/мл)	5,76 ± 0,71	4,32 ± 0,31*	4,56 ± 0,32	5,12 ± 0,46	4,74 ± 0,31*
6.АЛТ (ед/мл)	5,12 ± 0,65	4,81 ± 0,31**	5,21 ± 0,42	5,34 ± 0,44	4,80 ± 0,32*
7. АСТ/АЛТ	1,11 ± 0,03	0,89 ± 0,01	0,86 ± 0,01*	0,96 ± 0,02	0,98 ± 0,02

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Снизившись в первый триместр, активность амилазы в моче во второй триместр повышалась, не достигая показателей контрольной группы.

В третьем триместре показатели активности фермента стабилизировались на уровне контрольных величин. В послеродовой период амилалитическая активность мочи снижалась, сохраняя фермент в составе крови. Это подтверждается наличием связи между уровнем пепсиногена и

амилазы в моче в конце беременности ($r=+0,48\pm0,08$; $p<0,05$) и после родов ($r=+0,51\pm0,09$; $p<0,05$).

От начала до конца беременности активность липазы в моче имела явную тенденцию к увеличению (вдвое), особенно во второй и третий триместр беременности, экскреция фермента после родов снижалась.

При анализе экскреции щелочной фосфатазы с мочой выявлено снижение данного показателя в первом триместре, незначительное повышение во втором и повторное уменьшение в третьем триместре по сравнению с контрольной группой небеременных женщин. В послеродовом периоде активность фермента в моче снижалась почти в 2 раза ($p<0,05$) относительно контрольных значений.

На протяжении гестации активность АСТ в моче оставалась ниже контрольных показателей, тогда как уровень АЛТ во втором и третьем триместрах превышал значения контрольной группы. Коэффициент де Ритиса сохранялся ниже единицы во все триместры беременности и в послеродовом периоде. Обнаружена сильная корреляционная связь между активностью АСТ и АЛТ в моче у женщин после родоразрешения ($r=+0,74\pm0,12$; $p<0,01$).

В группе беременных с маловесным плодом установлено закономерное увеличение экскреции уропепсиногена, прогрессирующее от триместра к триместру, с сохранением повышенных показателей в послеродовом периоде. В первом триместре увеличение составляло 1,3 раза ($p<0,05$), во втором - 1,5 раза ($p<0,001$), в третьем - 2,5 раза ($p<0,001$) по сравнению с контролем (табл. 11). В целом, выделение уропепсиногена у женщин с маловесным плодом было больше, чем у беременных женщин с нормальной массой тела плода.

Уроамилазовыделение у женщин с маловесным плодом уменьшилось в 3 раза ($p<0,001$) в первом и втором триместрах, в 2 раза ($p<0,001$) – в третьем триместре беременности по сравнению с контрольными показателями. В послеродовый период отмечалась тенденция к повышению выделения амилазы почками. Следует отметить более низкие показатели активности

фермента мочи в этой группе по сравнению с группой беременных с нормальной массой тела плода.

Таблица 11

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в моче у лиц контрольной группы и беременных женщин с маловесным плодом по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с маловесным плодом (n=34)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	4520,3 ± 120,6	6100,2 ± 186,1*	6900,5 ± 204,1**	10422,1 ± 258,8**	4302,2 ± 157,4
2.Амилаза (ед/мл)	64,1 ± 4,3	20,3 ± 1,8**	22,7 ± 1,6**	36,2 ± 3,1**	52,7 ± 4,2
3.Липаза (ед/мл)	20,6 ± 0,8	38,3 ± 1,4*	54,1 ± 2,4**	64,5 ± 2,2**	30,8 ± 1,1*
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	428,6 ± 31,5	512,1 ± 16,7	670,4 ± 30,6*	320,4 ± 19,1	273,4 ± 12,4*
5.АСТ (ед/мл)	5,76 ± 0,71	4,61 ± 0,51*	5,22 ± 0,67	5,96 ± 0,74	4,73 ± 0,58
6.АЛТ (ед/мл)	5,12 ± 0,65	4,43 ± 0,46*	5,24 ± 0,63	5,56 ± 0,70	4,81 ± 0,59
7. АСТ/АЛТ	1,11 ± 0,03	1,04 ± 0,02	1,00 ± 0,01*	1,07 ± 0,02	0,98 ± 0,02

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – p<0,05; ** - p<0,001

В отношении липолитической активности мочи у беременных с маловесным плодом отмечается тот же рост фермента от триместра к триместру, но с большими показателями, чем у женщин с нормальной массой тела плода. Так, в первый триместр выделение липазы с мочой было в 1,9 раза (p<0,05) больше по сравнению с небеременными женщинами, во втором

триместре – в 2,7 раза ($p<0,001$), в третий – в 3,2 раза ($p<0,001$), что повторяет динамику по уропепсиногеновыделению при беременности. В послеродовой период активность фермента с мочой снижалась, но оставалась выше контрольных величин в 1,5 раза ($p<0,05$).

Что касается выделения щелочной фосфатазы почками, то оно, увеличившись в первые два триместра, к третьему понизилось и стало еще более низким после родов. Однако в первом и втором триместрах ее выделение было больше, тогда как в третьем триместре – меньше, чем у беременных с нормальной массой тела плода.

У беременных женщин с маловесным плодом наблюдалось снижение активности АСТ в моче в течение первого и второго триместров, тогда как в третьем триместре ее значения приблизились к показателям группы небеременных женщин. Активность АЛТ, в свою очередь, возрастала во втором и третьем триместрах по сравнению с контрольной группой. В послеродовом периоде активность обоих ферментов - как АСТ, так и АЛТ - оказалась ниже, чем у небеременных женщин. При этом на протяжении всех триместров гестации коэффициент соотношения АСТ/АЛТ сохранялся на уровне 1,0.

У беременных женщин с крупным плодом выделение уропепсиногена почками в растущей динамике от начала к концу беременности было ниже, чем в группах женщин с нормальной массой тела плода и с маловесным плодом.

После первоначального снижения в первом триместре, активность пепсиногена в моче демонстрировала прогрессирующий рост, превысив уровень контрольной группы во втором триместре в 1,2 раза ($p<0,05$), а в третьем – в 1,6 раза ($p<0,001$) (табл. 12). В послеродовом периоде экскреция пепсиногена с мочой сократилась, достигнув значений ниже контрольных.

У беременных женщин с крупным плодом по сравнению с беременными, имеющими нормальную массу тела плода, амилалитическая активность мочи была снижена в первом и втором триместрах, но

повышалась в третьем триместре. Почечное выделение фермента у данной категории женщин превышало показатели, наблюдаемые у беременных с маловесным плодом.

Таблица 12

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в моче у лиц контрольной группы и беременных женщин с крупным плодом по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с крупным плодом (n=32)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	4520,3 ± 120,6	4100,6 ± 107,5	5300,3 ± 184,3*	7270,8 ± 277,7**	3937,9 ± 101,4
2.Амилаза (ед/мл)	64,1 ± 4,3	37,0 ± 1,7**	45,2 ± 2,2**	71,6 ± 4,5*	58,5 ± 2,9
3.Липаза (ед/мл)	20,6 ± 0,8	41,1 ± 1,4**	48,2 ± 1,6**	69,3 ± 2,5**	37,3 ± 1,1*
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	428,6 ± 31,5	210,1 ± 12,7**	280,4 ± 17,5*	350,3 ± 22,7	209,2 ± 11,0**
5.АСТ (ед/мл)	5,76 ± 0,71	4,21 ± 0,34*	4,73 ± 0,41*	5,34 ± 0,62	5,09 ± 0,58
6.АЛТ (ед/мл)	5,12 ± 0,65	4,67 ± 0,52	5,12 ± 0,56	5,64 ± 0,73	5,34 ± 0,68
7. АСТ/АЛТ	1,11 ± 0,03	0,91 ± 0,01*	0,92 ± 0,01*	0,94 ± 0,01*	0,96 ± 0,01

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Экскреция липазы с мочой у женщин с крупным плодом на протяжении всего гестационного периода и после родоразрешения сохранялась на уровне, превышающем контрольные значения. В первом и втором триместрах

беременности активность фермента увеличивалась в 2 раза ($p < 0,001$), в третьем триместре - в 3,4 раза ($p < 0,001$), а в послеродовом периоде - в 1,8 раза ($p < 0,05$). Характерной особенностью являлось то, что липолитическая активность мочи у данной группы женщин превышала соответствующие показатели как у беременных с нормальной массой тела плода, так и у женщин с маловесным плодом.

Наблюдалась отличная динамика изменений в показателях активности щелочной фосфатазы в моче: у женщин с крупным плодом значения были ниже, чем у других групп беременных. При этом почечная экскреция щелочной фосфатазы у исследуемой категории женщин снижалась в первом триместре в 2 раза ($p < 0,001$), во втором - в 1,5 раза ($p < 0,05$), а в третьем триместре уменьшение составляло лишь 1,2 раза. В послеродовом периоде показатели активности фермента возвращались к уровню, наблюдавшемуся в первом триместре беременности.

Трансаминазная активность мочи у женщин с крупным плодом во время беременности и после родов имела наибольшие изменения со стороны АЛТ, чем АСТ, в связи с чем коэффициент де Ритиса был ниже единицы, а в контрольной группе он был выше единицы. Не было выявлено существенных различий между показателями активности трансаминаз у беременных с разной массой тела плода.

Таким образом, ренальное выделение ферментов в большей мере зависит от содержания их в сыворотке крови, связи с белками плазмы, эритроцитами и от проницаемости гематоренального барьера с его фильтрационным и реабсорбционным аппаратом, а также от процессов секреции в канальцах нефрона [80, 82, 165].

Большое влияние на механизмы экскреции ферментов с мочой оказывает беременность и изменения при ней гормонального профиля, отражающегося на диурезе. Не исключен характер изменения мочеобразования у групп беременных с различной массой тела плода.

Обнаружены коррелятивные связи между активностью ферментов в крови и моче в конце беременности, что явно проявляется по пепсиногену ($r=+0,63\pm 0,10$; $p<0,05$), амилазе ($r=+0,71\pm 0,09$; $p<0,05$) и липазе ($r=+0,55\pm 0,11$; $p<0,05$).

3.4 Энтеральные механизмы рекреции и экскреции ферментов.

Помимо секретируемых железами, в частности, их glanduloцитами, в пищеварительный тракт ферментов, в него поступают инкретированные в кровь гидролазы, откуда они рекретируются в кишечник и соучаствуют в сложно организованном переваривании субстратов посредством поэтапного полостного, примукозального и мембранного пищеварения. Мембранное пищеварение в тонком кишечнике осуществляется на микроворсинках энтероцитов, сопрягаясь с процессами транспорта в ворсинку мономеров нутриентов. В толстом кишечнике при отсутствии в нем микроворсинчатого эпителия сорбирование ферментов из полости может осуществляться микроорганизмами – сапрофитами, участвующими в симбионтном пищеварении [6, 7, 144]. Неиспользованные гидролазы вместе с калом выделяются при дефекации, в результате чего и обнаруживается гидролитическая активность копрофилтрат, приготовленного из фекалий путем разведения 1 : 4 физиологическим раствором.

Исходно низкий уровень остаточной пепсиназной активности копрофилтрат, характерный для контрольной группы (небеременных женщин) и беременных с нормальной массой тела плода, превышает протеолитическую активность сыворотки крови (при pH 1,5-2,0) лишь в 5-7 раз. В динамике гестации данный показатель снижается, достигая к третьему триместру уровня, составляющего $\frac{1}{4}$ от исходного. В послеродовом периоде регистрируется увеличение пепсиназной активности копрофилтрат в 2,1 раза ($p<0,05$) относительно значений конца беременности (табл. 13).

Амилолитическая активность копрофилтрат у беременных с физиологичной массой плода прогрессирующе нарастает по мере развития

беременности, в результате к ее окончанию величина данного показателя вдвое превышает контрольные значения.

Таблица 13

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в копрофильtrate у лиц контрольной группы и беременных женщин с нормальной массой тела плода по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с нормальной массой тела плода (n=86)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	422,2 ± 20,5	410,2 ± 27,1	270,8 ± 20,4*	153,8 ± 5,8**	315,3 ± 14,5*
2.Амилаза (ед/мл)	19,5 ± 1,3	21,6 ± 1,5	30,2 ± 2,2*	44,4 ± 3,0**	18,3 ± 1,1
3.Липаза (ед/мл)	320,8 ± 12,6	420,3 ± 16,0*	390,4 ± 15,5	344,4 ± 17,2	324,3 ± 13,6
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	6220,4 ± 448,0	5740,2 ± 318,7	3483,1 ± 163,2*	2236,6 ± 98,2**	3229,2 ± 132,3*
5.АСТ (ед/мл)	4,21 ± 0,32	9,65 ± 0,91**	9,83 ± 0,98**	10,71 ± 1,10**	8,64 ± 0,92*
6.АЛТ (ед/мл)	4,23 ± 0,31	9,42 ± 0,92**	9,41 ± 1,04**	10,73 ± 1,29**	8,55 ± 1,02*
7. АСТ/АЛТ	1,01 ± 0,02	1,02 ± 0,02	1,04 ± 0,02	1,0 ± 0,02	1,01 ± 0,02

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – p<0,05; ** - p<0,001

После родов она становится ниже исходного уровня и показателей небеременных женщин. Обнаружена средней силы корреляционная связь между активностью пепсиногена и амилазы у беременных женщин во втором

($r=+0,61\pm0,08$; $p<0,05$) и третьем ($r=+0,52\pm0,10$; $p<0,05$) триместрах беременности.

Следует отметить, что амилалитическая активность копрофильтрата представляет сумму остаточной активности всех амилаз (слюнной, панкреатической, печеночной и других α -амилаз, кишечной γ -амилазы), в том числе и рекретируемой из крови α -амилазы, которая не подвергается влиянию факторов и условий формирования каловых масс в дистальных отделах толстого кишечника.

Липолитическая активность у беременных с нормальной массой тела плода демонстрирует специфическую динамику: достигнув повышения в 1,3 раза ($p<0,05$) в первом триместре, она несколько снижается во втором и к третьему триместру приближается к контрольным значениям, полностью нормализуясь в послеродовой период.

Щелочнофосфатазная активность копрофильтрата при беременности понижается от триместра к триместру: в первый триместр – в 1,1 раза, во второй – в 1,8 раза ($p<0,05$), а в третий – в 2,8 раза ($p<0,001$), оставаясь меньше даже после родов (в 1,9 раза; $p<0,05$) по сравнению с контрольными показателями.

Щелочная фосфатаза особенно ярко проявляет свою полифункциональность в кишечнике: она участвует в гидролизе фосфатных связей, энергизирует транспортные механизмы резорбции мономеров. Отметим, что щелочная фосфатаза и трансаминазы взаимодействуют транспортно-энергетическим обеспечением метаболизма [119, 120, 187, 259].

Что касается трансаминазной активности копрофильтрата у беременных с нормальной массой тела плода, то АСТ в начале беременности закономерно увеличивает свою активность в 2,2 раза ($p<0,001$) по сравнению с контрольными данными. В дальнейшем происходит нарастание ее активности во втором (в 2,3 раза; $p<0,001$) и третьем (в 2,5 раза; $p<0,001$) триместрах. После родов активность АСТ несколько снижается, но остается выше контрольных показателей (в 2,1 раза; $p<0,05$). Имеет место сильная

корреляционная связь между уровнем щелочной фосфатазы и АСТ копрофильтрата у женщин в послеродовой период ($r=+0,78\pm 0,12$; $p<0,05$).

Аналогичные изменения на протяжении беременности просматриваются и в отношении АЛТ (увеличение от начала к концу беременности с последующим снижением в послеродовой период), поэтому коэффициент деРитиса не изменен и равен 1,0.

У беременных женщин с маловесным плодом на протяжении всей беременности и в послеродовой период имело место снижение протеолитической активности копрофильтрата по сравнению с контрольными показателями. В первом триместре беременности активность пепсиногена была ниже в 3,4 раза ($p<0,001$), во второй триместр – в 1,2 раза, в третий – в 2,3 раза ($p<0,001$), после родов – в 1,2 раза ($p<0,05$), чем у небеременных женщин (табл. 14).

У беременных женщин с маловесным плодом наблюдалась характерная динамика активности амилазы в копрофильтрате. На начальных сроках гестации данный показатель практически не отличался от значений в группе небеременных женщин, составляя $18,7\pm 1,1$ ед/мл. Однако в последующих втором и третьем триместрах отмечалось достоверное увеличение амилалитической активности — в 1,4 ($p<0,05$) и 1,8 ($p<0,001$) раза соответственно. При этом в послеродовом периоде активность фермента продолжала превышать контрольные значения.

Следует отметить, что у женщин с маловесным плодом повышение активности фермента в копрофильтрате имело менее выраженный характер по сравнению с беременными, имеющими нормальную массу тела плода.

Активность липазы в копрофильтрате у беременных с маловесным плодом достигала максимальных значений в первом триместре беременности, превышая контрольные показатели в 1,6 раза ($p<0,001$), с последующим постепенным снижением в третьем триместре и послеродовом периоде. Несмотря на снижение уровня липазы в кале у исследуемой группы женщин на протяжении беременности, после родов активность фермента

оставалась выше контрольных значений (в 1,4 раза; $p<0,05$). Статистический анализ не выявил корреляционной связи между активностью липазы копрофильтрата у женщин по триместрам беременности и в послеродовой период.

Таблица 14

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в копрофильтрате у лиц контрольной группы и беременных женщин с маловесным плодом по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с маловесным плодом (n=34)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	422,2 ± 29,5	120,6 ± 7,8**	381,6 ± 15,6	174,7 ± 9,2**	342,5 ± 12,8*
2.Амилаза (ед/мл)	19,5 ± 1,3	18,7 ± 1,1	28,1 ± 1,8*	35,2 ± 2,4**	23,0 ± 1,7
3.Липаза (ед/мл)	320,8 ± 12,6	511,1 ± 26,1**	490,2 ± 22,2*	475,3 ± 21,8*	458,6 ± 22,3*
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	6220,4 ± 448,0	4906,4 ± 286,5*	3120,5 ± 126,7**	2640,0 ± 115,4**	3708,8 ± 181,4*
5.АСТ (ед/мл)	4,21 ± 0,32	8,51 ± 0,86**	8,85 ± 0,88**	9,34 ± 0,93**	6,90 ± 0,62*
6.АЛТ (ед/мл)	4,23 ± 0,31	7,73 ± 0,75*	7,81 ± 0,79**	8,0 ± 0,81**	6,9 ± 0,65
7. АСТ/АЛТ	1,01 ± 0,02	1,10 ± 0,01	1,13 ± 0,02	1,16 ± 0,03*	1,0 ± 0,01

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – $p<0,05$; ** - $p<0,001$

Щелочнофосфатазная активность копрофильтрата у женщин с маловесным плодом была ниже, чем в контрольной группе, во всех

триместрах беременности и в послеродовой период, что повторяет динамику у женщин с нормальной массой тела плода.

Нами выявлено, в первый триместр беременности таковая активность снижалась в 1,3 раза ($p < 0,05$), во второй – в 1,9 раза ($p < 0,001$), в третий – в 2,4 раза ($p < 0,001$), после родов – в 1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями небеременных женщин. Имела место средней силы корреляционная связь между уровнем щелочной фосфатазы у женщин в послеродовой период и активностью этого фермента в моче ребенка на пятые сутки жизни ($r = +0,54 \pm 0,09$; $p < 0,05$).

Трансминазная активность копрофильтрата у исследуемой группы беременных женщин имела такую же динамику изменений показателей, как и у женщин с нормальной массой тела плода при меньших значениях АСТ и АЛТ, поэтому коэффициент де Ритиса сохранял свои величины и был выше единицы. Отмечалась корреляционная связь между активностью АЛТ в копрофильtrate у женщин после родов и кале ребенка на пятые сутки жизни ($r = +0,51 \pm 0,08$; $p < 0,05$).

В целом, у группы беременных женщин с маловесным плодом по всем ферментам копрофильтрата показатели их активности отличались от таковых у женщин с нормальной массой тела плода. Так, протеолитическая, амилалитическая, щелочнофосфатазная и трансаминазная активности в первом триместре были ниже, а липолитическая активность – выше по всем триместрам беременности и после родов. Во втором и третьем триместрах пепсиная активность кала была больше, тогда как амилазы – меньше. Щелочная фосфатаза стала больше только в третьем триместре беременности. Таким образом, определение активности ферментов копрофильтрата, наряду с другими биожидкостями, служат оценкой процессов гомеостазирования гидролаз у беременных с маловесным плодом.

Иные показатели активности ферментов копрофильтрата и их динамика в процессе беременности и родов наблюдалась у женщин с крупным плодом (табл. 15).

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в копрофильtrate у лиц контрольной группы и беременных женщин с крупным плодом по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль- ная группа (n=45)	Беременные с крупным плодом (n=32)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
1.Пепсиноген (тир. ед/мл)	422,2 ± 29,5	430,4 ± 31,2	352,6 ± 16,4	110,3 ± 3,3**	192,9 ± 8,5*
2.Амилаза (ед/мл)	19,5 ± 1,3	23,2 ± 1,5	34,7 ± 2,1*	56,8 ± 2,4**	14,5 ± 1,8
3.Липаза (ед/мл)	320,8 ± 12,6	311,6 ± 11,7	284,0 ± 9,2*	360,7 ± 18,0	394,1 ± 22,5*
4.Щел.фосфа- таза (ед/мл)	6220,4 ± 448,0	7104,4 ± 468,0	5620,0 ± 224,1	4806,4 ± 217,8*	5323,9 ± 181,5*
5.АСТ (ед/мл)	4,21 ± 0,32	8,21 ± 0,74**	8,33 ± 0,77**	8,62 ± 0,72**	7,08 ± 0,65*
6.АЛТ (ед/мл)	4,23 ± 0,31	7,91 ± 0,64*	7,94 ± 0,69**	8,11 ± 0,71**	7,35 ± 0,60*
7. АСТ/АЛТ	1,01 ± 0,02	1,04 ± 0,02	1,05 ± 0,02	1,06 ± 0,02	0,96 ± 0,01

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

У беременных женщин с крупным плодом экскреция пепсиногена с калом в первом триместре практически не отличалась от показателей небеременных женщин, составляя $430,4 \pm 31,2$ тир. ед/мл (в контроле $422,2 \pm 29,5$ тир. ед/мл). В последующем во втором и третьем триместрах наблюдалось прогрессирующее снижение пепсиназной активности копрофильtrата, достигающее максимальной выраженности в конце

гестационного периода (снижение в 3,8 раза; $p < 0,001$), с сохранением низких показателей в послеродовом периоде.

У данной категории беременных отмечалось последовательное нарастание амилолитической активности копрофильтрата по мере развития беременности, проявляющееся превышением контрольных значений во втором триместре в 1,7 раза ($p < 0,05$) и в третьем триместре - в 2,9 раза ($p < 0,001$). Снижение активности ниже контрольного уровня регистрировалось только в послеродовом периоде.

Следует подчеркнуть, что экскреция амилазы с калом в этой группе женщин превышала аналогичные показатели у беременных с нормальной и сниженной массой тела плода. Полученные результаты подтверждаются выявленной прямой корреляционной связью между активностью фекальной амилазы во II и III триместрах у беременных с крупным плодом ($r = +0,58 \pm 0,11$; $p < 0,05$).

Динамика липолитической активности копрофильтрата характеризовалась снижением показателей в первом и втором триместрах с последующим повышением в завершающие сроки гестации и послеродовом периоде относительно контрольных значений. При этом уровень липазы у данной категории беременных на протяжении всего периода наблюдения устойчиво уступал показателям групп с нормальной и сниженной массой тела плода.

Что касается динамики активности щелочной фосфатазы в копрофильtrate у беременных с крупным плодом, то в первом триместре данный показатель существенно превышал контрольные значения, тогда как в последующие периоды отмечалось закономерное его снижение. При сравнительном анализе с аналогичными показателями других групп обследованных женщин (с нормальной массой тела плода и маловесным плодом) установлено, что у беременных с крупным плодом экскреция фермента с калом была более выраженной.

Трансаминазная активность, хотя и превышала контрольные значения в 2 раза, оказалась относительно ниже аналогичных показателей у беременных с другими вариантами массы тела плода. Исключение составили лишь показатели АЛТ в группе с маловесным плодом, где активность фермента была более высокой, что нашло отражение в значениях коэффициента де Ритиса.

Таким образом, выделяясь из крови и поступая в полость кишечника, ферменты – гидролазы и трансаминазы испытывают сложную судьбу, подвергаясь гидролитическому распаду, инактивации и рекреции, заканчивающейся экскрецией их из организма, что является одним из важных путей ферментного гомеостазирования. Беременность оказывает влияние на гомеостатирующие механизмы с участием кишечника, что связано с гормональными и метаболическими сдвигами в системе «Мать - плод», а также с нарушением биоритмов отправления кишечника.

3.5 Инкреция и выделение из крови пищеварительных ферментов у женщин с различной массой тела плода.

В период беременности в организме женщины происходят значительные структурные и функциональные преобразования, обусловленные реализацией репродуктивной функции [18, 74, 75, 79, 162, 163].

Наиболее полно в данном физиологическом процессе изучены преобразования эндокринной и нервной систем, обеспечивающие адаптацию организма к зачатию, плацентации, антенатальному развитию и родам [18, 162, 163, 164]. Значительно меньшее внимание уделяется адаптивной перестройке метаболических процессов, в частности механизмам поддержания гомеостаза отдельных физиологических параметров. К числу таких значимых компонентов метаболизма, важных как для матери, так и для плода, а впоследствии и новорожденного, относятся инкретируемые пищеварительными железами ферменты и их гомеостаз [54, 64].

Показано, что пищеварительные ферменты выполняют многообразные функции в зависимости от их локализации в органах и биологических жидкостях, где они проявляют гидролитическую активность, анаболические эффекты, а также обладают сигнальным и регуляторным действием [53, 54, 55, 76, 77]. В результате инкреции ферментов и их последующего транспорта кровью к тканям они участвуют в изменении проницаемости гистогематических барьеров, включая маточно-плацентарный [62, 63, 64, 114].

При этом крайне недостаточно сведений о ферментном гомеостазе при беременности у женщин с различной массой тела плода. В связи с этим нами проводилась комплексная оценка активности пищеварительных гидролаз в крови, слюне, моче и копрофильtrate в конце гестационного периода и после родоразрешения у женщин с учетом массы тела плода (таблицы 16, 17 и 18).

Согласно данным таблицы 16, после родов происходят существенные преобразования ферментного гомеостаза во всех исследованных биологических жидкостях и средах.

У рожениц с нормальной массой тела плода отмечается снижение динамики активности большинства энзимов в сыворотке крови, слюне и моче. В копрофильtrate регистрируется разнонаправленная динамика: по сравнению с третьим триместром гестации здесь отмечается рост протеолитической и щелочнофосфатазной активности при одновременном снижении амилазной и липазной активности.

Указанные изменения могут быть объяснены расходом гидролаз, связанным с формированием ферментного гомеостаза плода трансплацентарным способом, а также их перераспределением в молозиво и грудное молоко, представляющее собой ключевой нутритивно-метаболический и информационный канал связи новорожденного с материнским организмом [62, 63, 256].

Содержание пищеварительных ферментов в различных биожидкостях у
беременных с нормальной массой тела (n=86)

Биосреда	Контингент	Пепсиноген, тир. ед/мл	Амилаза, ед/мл	Щелочная фосфатаза, ед/мл	Липаза, ед/мл
Сыворотка крови	III триместр беременности	48,15 ± 1,30	25,01± 0,80	1287,8 ± 41,5	32,13 ± 0,24
	После родов	44,39 ± 1,19	17,75 ± 0,65*	855,6 ± 31,4**	21,35 ± 0,16**
Слюна	III триместр беременности	2612,9 ± 93,3	4781,6 ± 215,7	361,8 ± 18,9	121,1 ± 11,6
	После родов	1463,3 ± 53,8**	3109,0 ± 173,3**	475,3 ± 41,1	70,9 ± 5,4
Моча	III триместр беременности	9650,1 ± 131,1	67,2 ± 4,9	410,9 ± 29,6	41,8 ± 1,9
	После родов	3698,5 ± 113,9*	41,2 ± 2,1	240,4 ± 9,9**	27,5 ± 0,5
Копро- фильтрат	III триместр беременности	153,8 ± 5,8	44,4 ± 3,0	2236,6 ± 98,2	344,4 ± 17,2
	После родов	315,3 ± 14,5**	18,3 ± 1,1*	3229,2 ± 132,3	324,3 ± 13,6

Примечание: достоверность различий с уровнем третьего триместра беременности:
«*» - $p < 0,05$; «**» - $p < 0,001$

Иная картина преобразований ферментного гомеостаза характерна для беременных с маловесным плодом (табл. 17).

У беременных женщин с маловесным плодом наблюдалось снижение активности всех исследуемых ферментов в сыворотке крови после родов по сравнению с третьим триместром беременности. При этом достоверные различия выявлены только в отношении плазмопепсиногена ($p < 0,05$).

Активность гидролаз в сыворотке крови, слюне, моче и копрофильtrate
у беременных женщин с маловесным плодом (n=32)

Биосреда	Контингент	Пепсиноген, тир. Ед/мл	Амилаза, ед/мл	Щелочная фосфатаза, ед/мл	Липаза, ед/мл
Сыворотка крови	III триместр беременности	62,33 ± 1,19	22,41 ± 0,92	1085,3 ± 40,4	37,09 ± 0,51
	После родов	39,44 ± 1,06*	17,06 ± 1,04	892,6 ± 25,9	24,17 ± 0,51
Слюна	III триместр беременности	2443,5 ± 97,7	3717,3 ± 304,8	322,8 ± 30,9	176,5 ± 11,6
	После родов	1553,8 ± 72,2	2933,6 ± 339,0	421,8 ± 38,4	110,4 ± 7,5
Моча	III триместр беременности	10422,1 ± 258,8	36,2 ± 3,1	320,4 ± 19,1	64,5 ± 2,2
	После родов	4302,2 ± 157,4**	52,7 ± 4,2	273,4 ± 12,4	30,8 ± 1,1**
Копро- фильтрат	III триместр беременности	174,7 ± 9,2	35,2 ± 2,4	2640,0 ± 115,4	475,3 ± 21,8
	После родов	342,5 ± 12,8*	23,0 ± 1,7	3708,8 ± 181,4	458,6 ± 22,3

Примечание. достоверность различий с уровнем третьего триместра беременности:
«*» - $p < 0,05$; «**» - $p < 0,001$

Подобная динамика наблюдалась в отношении протеолитической, амилолитической и липолитической активностей слюны у беременных женщин с маловесным плодом в послеродовой период, однако достоверных различий между активностями ферментов в конце беременности и после родов в данной биожидкости не выявлено.

Отмечалось достоверное снижение активности уропепсиногена у исследуемой группы женщин – снижение в 2,3 раза ($p<0,001$), липолитической активности – в 2,1 раза ($p<0,001$) после родов. Обратная динамика имела место по отношению к выделению амилазы с мочой – увеличение активности фермента в 1,6 раза по сравнению с третьим триместром беременности.

Противоположные изменения наблюдались в копрофильtrate у беременных женщин с маловесным плодом в конце беременности и в послеродовой период. Так, отмечалось повышение протеолитической и щелочнофосфатазной активностей копрофильtrата у беременных с маловесным плодом после родов по сравнению с концом беременности.

Изменение ферментативной активности биологических жидкостей у беременных с крупным плодом отражена в таблице 18. Анализ данных демонстрирует относительную стабильность гидролаз в сыворотке крови, что подтверждается статистически незначимыми колебаниями концентрации амилазы и липазы в завершающие сроки гестации и послеродовом периоде ($p>0,05$). При этом основные закономерности изменений ферментативного профиля сохраняют свою направленность.

Энзимологический профиль беременных с крупным плодом характеризуется следующими особенностями: в сыворотке крови регистрируется достоверное снижение активности пепсиногена ($p<0,05$) при стабильных показателях амилазы и липазы; в слюне наблюдается умеренное снижение липазы относительно типичных значений III триместра, менее выраженное, чем в группе с нормальной массой тела плода ($p<0,05$); в моче отмечается повышение амилолитической и липолитической активности в поздние сроки гестации ($p<0,05$); в копрофильtrате выявлено увеличение протеолитической, щелочнофосфатазной и липолитической активности в послеродовом периоде. Обнаруженные изменения могут быть следствием развития крупного плода.

Активность гидролаз в сыворотке крови, слюне, моче и копрофильtrate
у беременных женщин с крупным плодом (n=32)

Биосреда	Контингент	Пепсиноген, тир. Ед/мл	Амилаза, ед/мл	Щелочная фосфатаза, ед/мл	Липаза, ед/мл
Сыворотка крови	III триместр беременности	71,66 ± 1,33	11,34 ± 2,21	1479,1 ± 53,9	20,15± 1,98
	После родов	60,07 ± 1,41*	13,54 ± 2,23	977,3± 49,5*	19,1 ± 2,0
Слюна	III триместр беременности	3406,5 ± 263,6	3953,8 ± 232,7	304,1± 23,6	71,1 ± 6,8
	После родов	2606,3 ± 193,8**	2623,5 ± 231,2**	431,5± 25,1**	64,3 ± 5,7
Моча	III триместр беременности	7270,8 ± 277,7	71,6 ± 4,5	350,3± 22,7	69,3 ± 2,5
	После родов	3937,9 ± 101,4*	58,5 ± 2,9**	209,2± 11,0**	37,3 ± 1,1**
Копро- фильтрат	III триместр беременности	110,3 ± 3,3	56,8 ± 2,4	4806,4 ± 217,8	360,7± 18,0
	После родов	192,9 ± 8,5*	14,5 ± 1,8**	5323,9 ± 181,5	394,1± 22,5

Примечание. достоверность различий с уровнем третьего триместра беременности:
«*» - $p < 0,05$; «**» - $p < 0,001$

Представляло интерес сравнительное исследование динамики гидролитической активности сыворотки крови по отдельным пищеварительным ферментам (рис. 1).

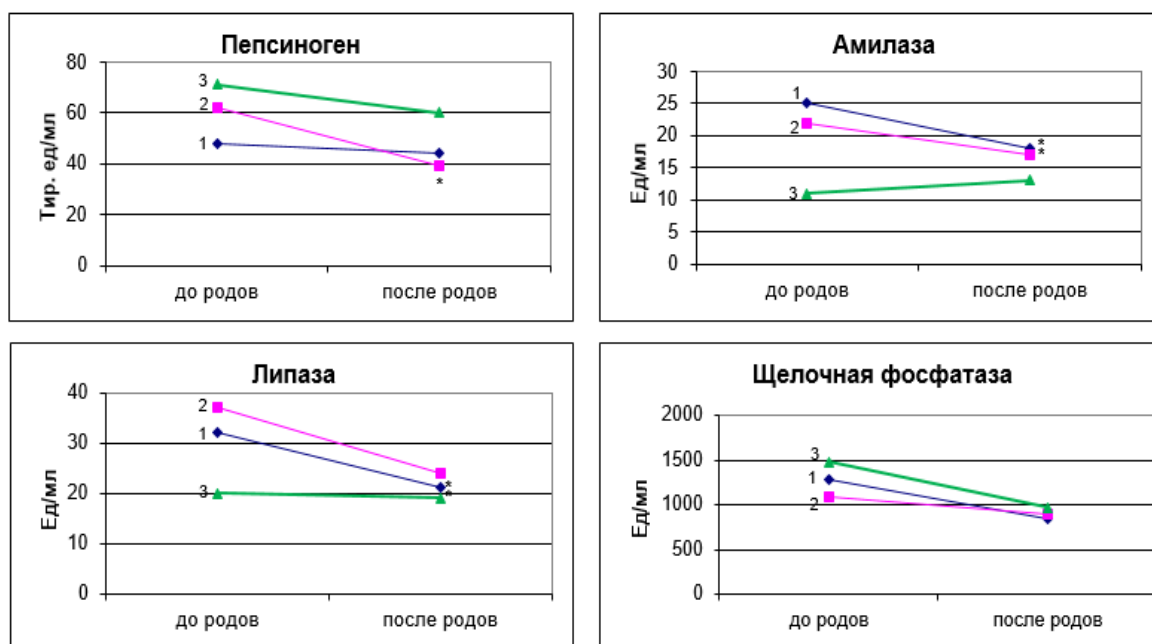


Рис. 1. Активность пепсиногена, амилазы, липазы и щелочной фосфатазы сыворотки крови у беременных с нормальной массой тела плода (1), маловесном плоде (2) и крупном плоде (3)

(Примечание: значимость различий с показателями беременных в конце беременности: «*» - $p < 0,05$; «**» - $p < 0,001$)

Проведенный анализ динамики сывороточных гидролаз выявил, что, несмотря на существенные различия их уровня в третьем триместре гестации, направленность изменений ферментативной активности в послеродовом периоде демонстрирует сходные закономерности у всех групп беременных независимо от массы тела плода. Данное наблюдение интерпретируется как проявление механизма гомеостатирования биологических сред, а именно - установления биосистемой стабильного оптимального уровня ферментативной активности (феномен "исходного фона") [53, 55, 74, 79].

Указанный феномен находит свое выражение в характерных изменениях концентрации гидролаз в сыворотке крови, проявляющихся как в повышении, так и в снижении их активности. Данная закономерность наблюдается в отношении всех исследованных ферментов, включая липазу, амилазу, пепсиноген и щелочную фосфатазу, что свидетельствует о

системном характере адаптационных процессов в ферментном гомеостазе при беременности.

Обнаруженные разнонаправленные изменения активности гидролитических ферментов отражают сложную перестройку метаболических процессов в системе "мать-плацента-плод" и могут рассматриваться как проявление компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на обеспечение оптимальных условий для развития плода.

Несколько иная закономерность у беременных женщин с различной массой тела плода отмечалась в слюне (рис. 2). Так, имело место снижение протеолитической, амилазной и липолитической активностей слюны у исследуемых групп женщин в послеродовой период по сравнению с третьим триместром беременности. И только активность щелочной фосфатазы становилась после родов выше, чем в третьем триместре.

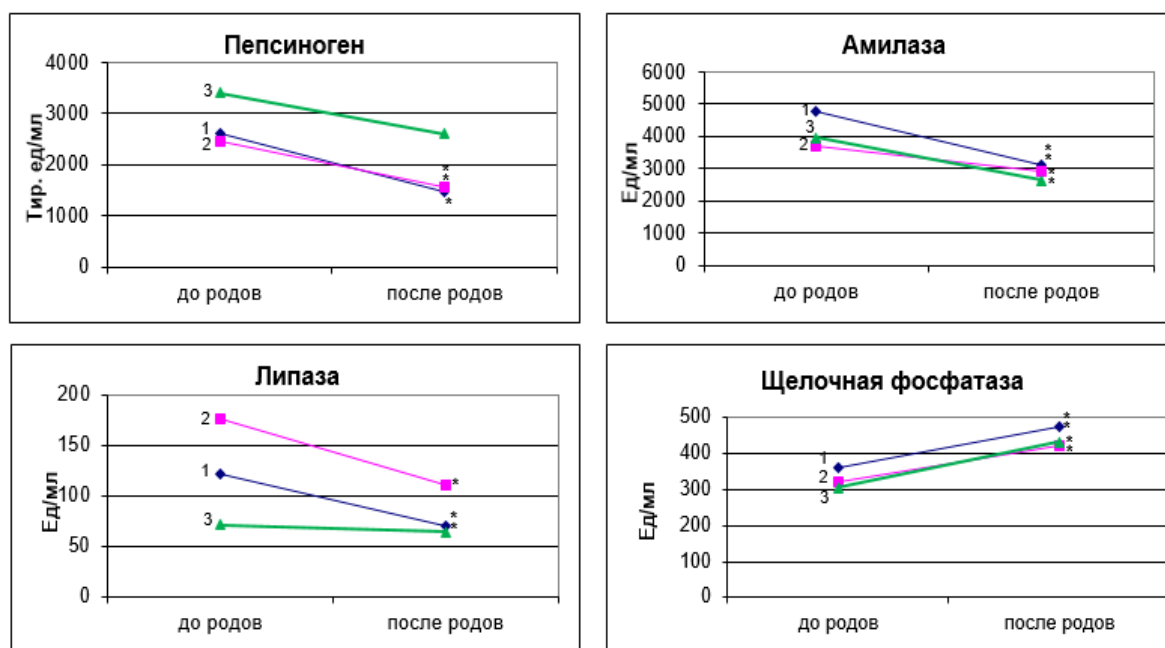


Рис. 2. Активность гидролаз слюны у беременных с нормальной массой тела плода (1), маловесном плоде (2) и крупном плоде (3)

(Примечание: значимость различий с показателями беременных в конце беременности: «*» - $p < 0,05$; «**» - $p < 0,001$)

Экскреторная функция почек в отношении ферментов (пепсиногена, амилазы, липазы и щелочной фосфатазы) характеризовалась повышением

активности в третьем триместре гестации с последующим снижением в послеродовом периоде (рис. 3).

Наибольшие изменения в третьем триместре отмечались в выделении с мочой пепсиногена и липазы, показатели которых после родов демонстрировали сближение значений между группами наблюдения.

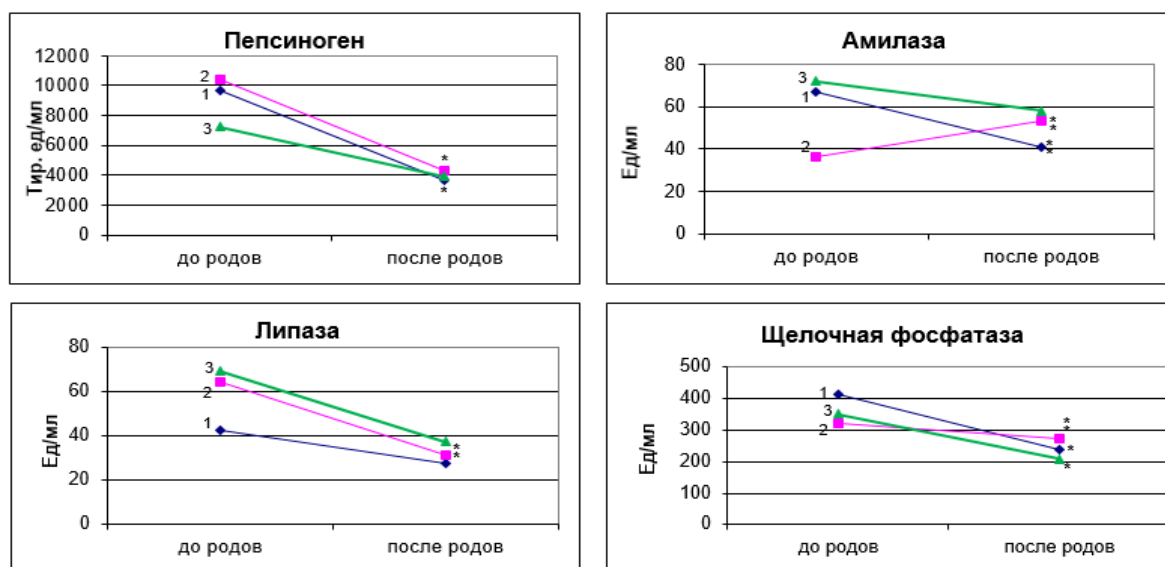


Рис. 3. Ренальное выделение гидролаз у беременных с нормальной массой тела плода (1), маловесном плоде (2) и крупном плоде (3)

(Примечание: значимость различий с показателями беременных в конце беременности: «*» - $p < 0,05$; «**» - $p < 0,001$)

Анализ показателей ферментативной активности в копрофильtrate выявил разнонаправленную динамику изменений в третьем триместре гестации и послеродовом периоде у беременных с различной массой тела плода (рис. 4).

В послеродовом периоде у всех обследованных женщин отмечалось повышение активности пепсиногена и щелочной фосфатазы в копрофильtrate относительно показателей третьего триместра. Особенностью являлось более значительное увеличение щелочнофосфатазной активности у пациенток с крупным плодом, регистрируемое как в конце беременности, так и после родов. Данное явление может быть обусловлено механическим воздействием на кишечник в результате проведения оперативных вмешательств в брюшной полости.

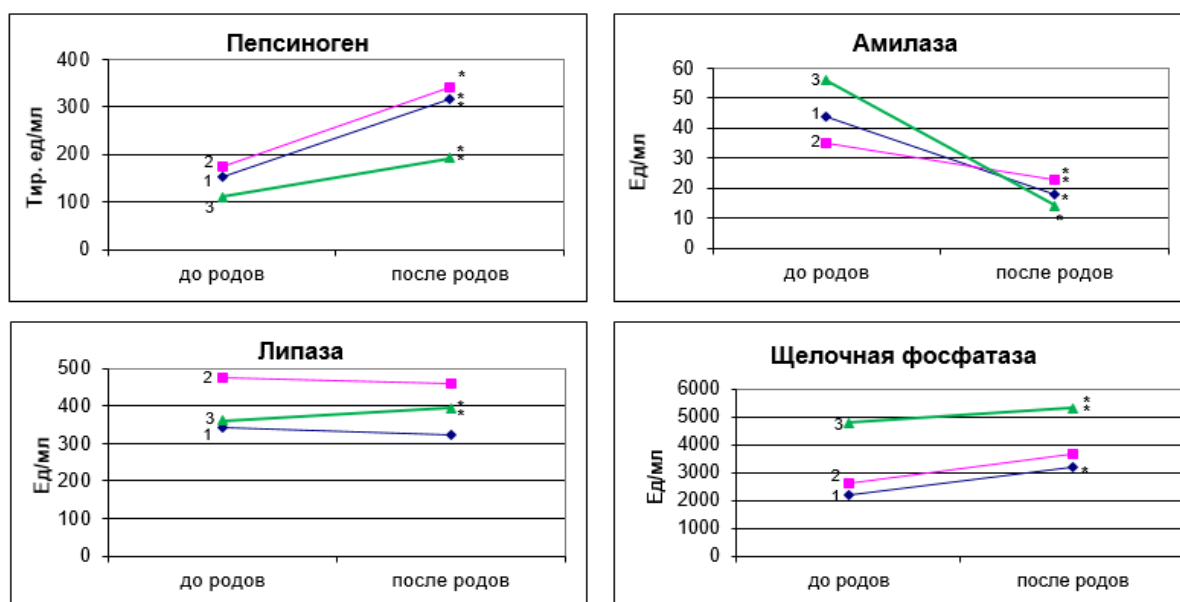


Рис. 4. Активность пепсиногена, амилазы, липазы и щелочной фосфатазы в копрофильtrate у беременных с нормальной массой тела плода (1), маловесном плоде (2) и крупном плоде (3)

(Примечание: значимость различий с показателями беременных в конце беременности: «*» - $p < 0,05$; «**» - $p < 0,001$)

Исследование амилалитической активности копрофильtrата у различных групп беременных показало, что в конце гестации наиболее высокие значения были зафиксированы у женщин с крупным плодом, тогда как в послеродовом периоде максимальные показатели отмечались в группе с маловесным плодом.

Подобный подход к изучению динамики трансформации ферментного спектра биосред позволил подтвердить гипотезу о том, что даже в случае неполной физиологической готовности регуляторных систем и метаболизма организма матери к родам функционирование гомеостатических механизмов (секреция, инкреция, рекреция, экскреция, депонирование, ретенция и деградация ферментов) обуславливает оптимальные адекватные и адаптивные перестройки энзиматической активности биологических субстратов [53, 54, 55, 127, 128, 129].

Важно отметить, что резервы механизмов гомеостазирования пепсиногена организма роженицы ограничены, что проявляется в невыраженном возврате показателей протеолитической активности

сыворотки крови в динамике от конца беременности и до раннего послеродового периода у всех беременных женщин с различной массой тела плода.

Таким образом, ферментный спектр сыворотки крови, слюны, мочи и копрофильтрата при родоразрешении претерпевает значительные изменения одновременно с началом ферментного обеспечения лактации и стабилизации всех показателей гидролитической активности до состояния, характерного для небеременных.

Беременность и роды приводят к существенным разнонаправленным изменениям энзиматического фона по сравнению с небеременными женщинами, когда инкреция ферментов возрастает за счет повышенного давления (схватки) и гидростатического сопротивления оттоку секрета из протоков пищеварительных желез.

В целом, функционирование гомеостатических механизмов обеспечивает последующую стабилизацию уровня сывороточных ферментов к активности гидролаз слюны, мочи и копрофильтрата у женщин после родов.

ГЛАВА 4. ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ И ТРАНСАМИНАЗНАЯ АКТИВНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ У НЕБЕРЕМЕННЫХ, БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РОЖЕНИЦ

4.1. Пепсиная и протеолитическая активность биологических жидкостей при низких (рН 1,5-2,0) и высоких значениях рН среды при беременности.

Известно, что в организме имеется единственный источник синтеза и инкреции пепсиногена, которым являются главные «пептические» клетки желудочных желез [39, 70, 219, 371]. В связи с этим представляет интерес определить характер распределения этого фермента в организме у небеременных и беременных женщин по протеолитической активности разнородных биологических жидкостей.

Наименее изученным аспектом остается распределение пепсиногена в системе «Мать – плод – новорожденный». Инкретируемый пепсиноген поступает в различные биологические жидкости, преодолевая гематоцитарные барьеры, которые характеризуются сложной морфологической организацией и выполняют полифункциональную роль в транспорте полимерных соединений, включая белки и пептиды, ферменты и гормоны.

Следует отметить, что, говоря о ферментном гомеостазе, надо судить по определенной гидролазе, в частности, по пепсиногену, амилазе, липазе, щелочной фосфатазе в отдельности. Это объясняется тем, что каждый фермент выполняет свою функцию, будучи инкретированным в кровь.

Показана регуляторная и анаболическая роль пепсиногена, инкретируемого желудком, функция которого при беременности изменяется по триместрам [64]. Содержание фермента в крови может быть связано с изменением гидростатического сопротивления при развивающейся беременности, и в поддержании гомеостаза принимают участие ренальные и экстраренальные пути выделения пепсиногена из крови [70, 81, 82]. К

экстраренальным механизмам относится рекреция фермента в составе слюны и фекалий (копрофильтрат).

Нами определялась протеолитическая активность биологических жидкостей (крови, слюны, мочи и копрофильтрата) небеременных женщин и при беременности в динамике ее развития и в послеродовой период, в зависимости массы тела плода (нормальная масса тела плода, маловесный и крупный плод).

Проведенные исследования показали, что у небеременных женщин протеолитическая активность крови составила $58,1 \pm 1,4$ тир. ед/мл, слюны – $1520,9 \pm 112,2$ тир. ед/мл, мочи – $4520,3 \pm 154,3$ тир. ед/мл, копрофильтрата – $442,2 \pm 20,5$ тир. ед/мл.

Протеолитическая активность крови у беременных женщин с нормальной массой тела плода характеризовалась снижением показателей по сравнению с небеременными женщинами в первом и третьем триместрах гестации, а также в послеродовом периоде (рис. 5).

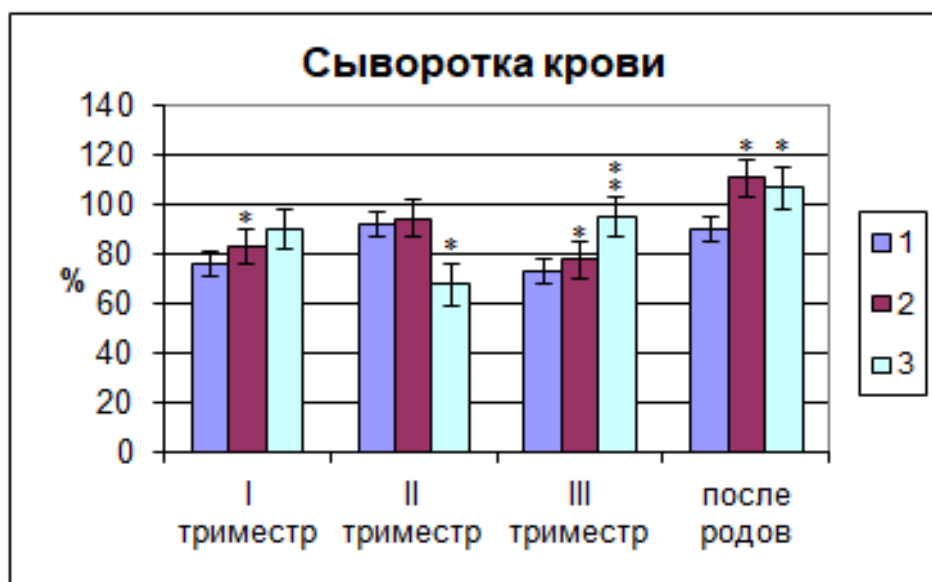


Рис. 5. Протеолитическая активность сыворотки крови у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%) (Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

Выявленная динамика отражает сложную перестройку ферментативного гомеостаза в системе "мать-плод" и может быть связана с физиологической адаптацией организма беременной, включающей изменения гемодилюции, гормонального статуса и перераспределения метаболических потоков. Полученные данные согласуются с ранее установленными закономерностями изменения активности гидролаз при физиологической беременности и подтверждают концепцию о значительной перестройке протеолитического потенциала в процессе гестации.

По-видимому, это обусловлено использованием пепсиногена в анаболических процессах аминокислот, либо с уменьшением инкреции фермента в желудке у женщин в процессе беременности и после родов.

У беременных женщин с маловесным плодом активность пепсиногена в крови оставалась ниже контрольных показателей небеременных женщин, и только после родов наблюдалось заметное увеличение активности пепсиногена в крови, что можно объяснить увеличением продукции фермента железами желудка у женщин в послеродовой период.

Выявлена средней силы корреляционная связь между уровнем плазмопепсиногена у беременных женщин с нормальной массой тела и у беременных с маловесным плодом ($r=+0,58\pm 0,09$; $p<0,05$).

У беременных женщин с крупным плодом активность пепсиногена в сыворотке крови в первом и третьем триместрах беременности мало отличалась в процентном отношении от показателей контрольной группы, в послеродовой период была такой же, как у небеременных женщин.

Выявлены достоверные различия показателей активности фермента в сыворотке крови у беременных с маловесным плодом в третьем триместре ($p<0,001$) и беременных с крупным плодом во втором ($p<0,05$) и третьем ($p<0,001$) триместрах беременности по сравнению с беременными с нормальной массой тела плода.

Известно, что в гомеостазе принимают участие слюнные железы с их рекреторным механизмом выделения из крови пепсиногена. Пепсиназная

активность слюны у беременных женщин с различной массой тела плода, существенно менялась, увеличиваясь от триместра к триместру, которая после родов приближалась к показателям небеременных (рис. 6).

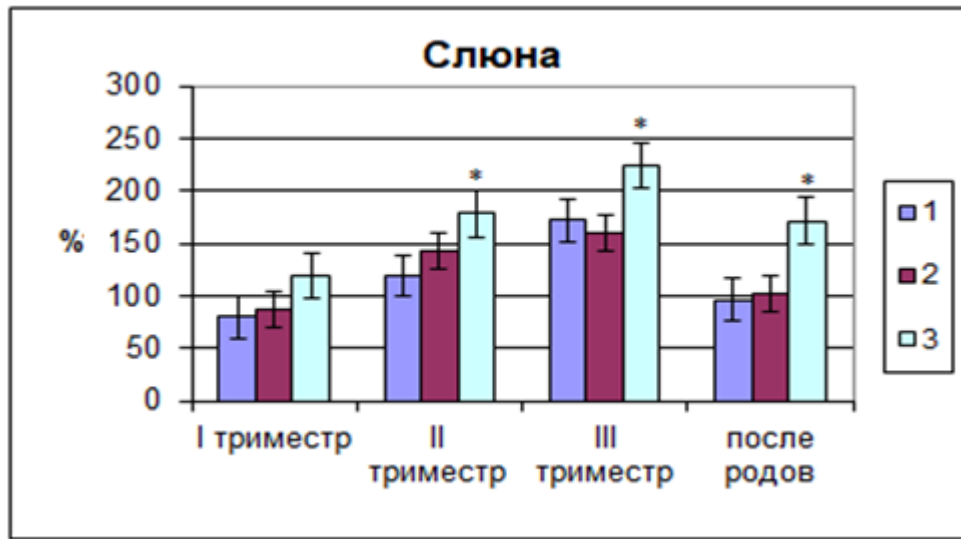


Рис. 6. Активность пепсиногена слюны у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

У беременных с нормальной массой тела плода протеолитическая активность слюны в первом триместре беременности была ниже контроля (79,5%), а в дальнейшем на протяжении беременности ее показатели увеличивались, достигая максимальных величин к концу беременности (171,8%). В послеродовой период рекреция фермента со слюной снижалась и становилась такой же, как в контроле. Таким образом, слюнные железы по-разному участвуют в рекреции пепсиногена в зависимости от триместра беременности.

У беременных с маловесным плодом активность пепсиногена в слюне повышалась, начиная со второго триместра беременности, снижаясь после родов до показателей контрольной группы.

Между протеолитической активности слюны у женщин с нормальной массой тела плода и маловесным плодом в конце беременности обнаружена сильная положительная корреляционная связь ($r=+0,85\pm 0,12$; $p<0,01$).

У группы женщин с крупным плодом с самого начала беременности отмечалось большее содержание фермента в слюне по сравнению с небеременными женщинами, достигая максимальных значений в конце беременности (223,9%) и оставаясь на высоких цифрах в послеродовой период (171,3%), что необходимо учитывать врачам в клинической практике.

Таким образом, активность пепсиногена в слюне четко отражает процессы инкреции фермента и может служить одним из показателей, применяемых в саливадиагностике [81].

Экскреция фермента с мочой отличается у беременных женщин с различной массой тела плода (рис. 7).

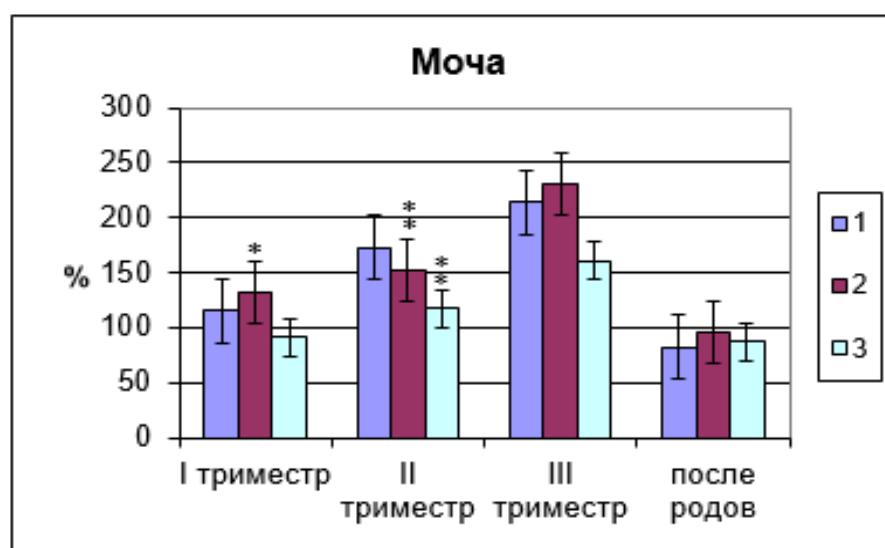


Рис. 7. Ренальное выделение пепсиногена у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p<0,05$; ** - $p<0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

У беременных женщин с нормальной массой тела плода активность пепсиногена в ней на протяжении всей беременности неуклонно повышалась от триместра к триместру (в первый триместр она составила 115%, во второй

– 172,5%, в третий – 213,8%), понизившись в послеродовой период по сравнению со вторым и третьим триместрами беременности и показателями небеременных женщин. Нами выявлена различной силы корреляционная связь между протеолитической активностью мочи у женщин с нормальной массой тела плода по триместрам беременности. Так, в отношении уропепсिनогена имела место сильная положительная связь у женщин в первом и втором триместрах беременности ($r=+0,85\pm 0,11$; $p<0,05$), слабая – между вторым и третьим триместрами ($r=+0,27\pm 0,06$; $p<0,05$).

Этот ренальный путь выделения фермента из крови обеспечивает его гомеостаз за счет процессов фильтрации, которая в процессе беременности увеличивается за счет гормональных влияний [81, 83, 84, 165].

У беременных женщин с маловесным плодом выделение фермента с мочой более выражено в первом и третьем триместрах, чем у беременных с нормальной массой тела плода, что подтверждается между ними достоверными различиями ($p<0,05$). После родов показатели протеолитической активности мочи существенно снижались, достигая аналогичных данных у небеременных женщин. Динамика показателей такая же, как и у женщин с нормальной массой тела плода.

По-видимому, это можно объяснить особенностями сохранения гомеостаза пепсиногена в организме беременной для поддержания анаболических процессов плода и новорожденного.

Выделение фермента почками при беременности у женщин с крупным плодом не отличается динамикой изменения показателей от беременных с нормальной массой тела плода и беременных с маловесным плодом, но их процентное соотношение с контрольными данными были ниже. Выявлена корреляция между активностью пепсиногена мочи у женщин с маловесным и крупным плодом в конце беременности ($r=+0,42\pm 0,09$; $p<0,05$).

Этот факт согласуется с тем суждением, которое указывает на включение ренальных механизмов гомеостазирования, когда меньшее выделение фермента почками стабилизирует его уровень в крови [80, 82].

Что касается протеолитической активности копрофильтрата, то была выявлена обратная, по сравнению с мочой, динамика активности выделения фермента. Активность пепсиногена в копрофильтрате (разведение 1 : 4) выше у небеременных женщин, при беременности в первом триместре она снижалась, несколько повышаясь во втором триместре, а к концу беременности снова уменьшалась по сравнению со вторым триместром у всех женщин с различной массой тела плода (рис. 8).

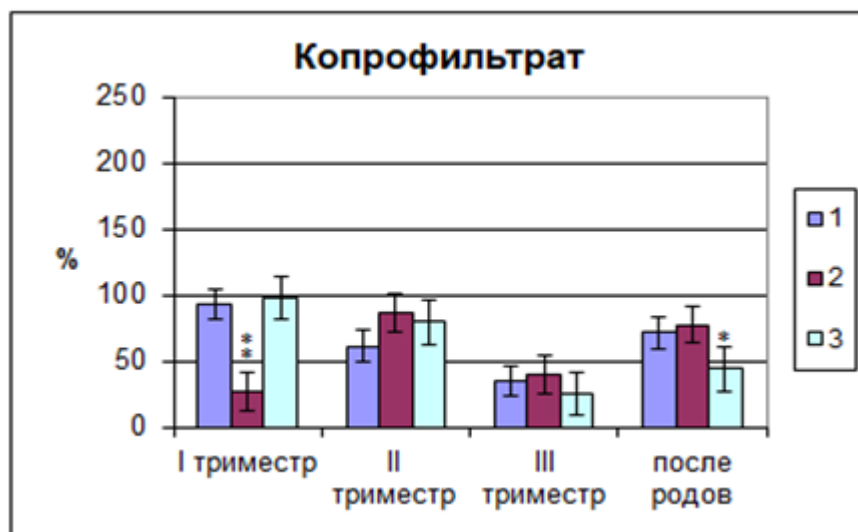


Рис. 8. Протеолитическая активность копрофильтрата у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

В послеродовой период у беременных женщин с нормальной массой тела плода, маловесным и крупным плодом наблюдалась тенденция к увеличению выделения фермента кишечником, не достигая показателей небеременных, принятых за 100%.

В целом, в составе кала выделяется незначительное количество пепсиногена, лишь после родов уровень его выделения увеличивается, но остается ниже контрольных показателей. Весьма важно, что в послеродовой период гомеостаз ферментов кишечником сохраняется для его использования в последующих взаимоотношениях между кормящей матерью и ребенком.

На рисунке 9 показаны системные изменения в гомеостазе пепсиногена при беременности относительно контрольных показателей (небеременные женщины).

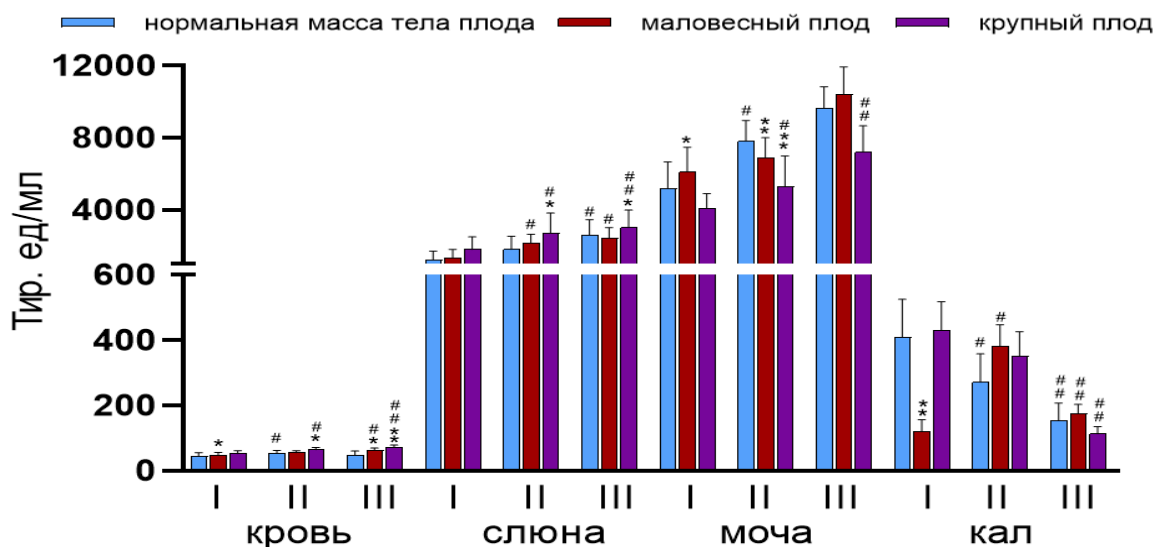


Рис. 9. Изменение протеолитической активности биожидкостей у беременных женщин с различной массой тела плода

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

значимость различий с показателями у беременных женщин в I триместре: # – $p < 0,05$; ## - $p < 0,001$

К концу беременности протеолитическая активность крови приближалась к показателям небеременных женщин. Это, прежде всего, было отмечено женщин с маловесным плодом. У беременных женщин с нормальной массой тела плода на протяжении всей беременности показатели активности пепсиногена в крови оставались ниже контрольных цифр.

Та же динамика наблюдалась в отношении активности пепсиногена слюны, но ее процентные показатели были выше у всех беременных в последние сроки беременности, что отражает участие рекреторных процессов в гомеостазе пепсиногена.

Между протеолитической активностью сыворотки крови у женщин с маловесным плодом в конце беременности и уровнем этого фермента во втором триместре у женщин с крупным плодом выявлена средней силы корреляционная связь ($r = +0,47 \pm 0,10$; $p < 0,05$).

Наиболее активно участвуют в поддержании фермента почки: у всех исследуемых беременных женщин в последнем триместре уровень уропепсиногена более чем в 2 раза выше контрольных показателей.

В копрофильtrate в основном наблюдалось снижение протеолитической активности при низких значениях рН, которая в конце беременности составила ниже 50% от исходных данных, что указывает на сохранение фермента в материнском организме.

Таким образом, нами обнаружено постоянство пепсиногена в плазме крови у беременных женщин, которое изменчиво в биологических жидкостях с учетом массы тела плода у беременной. Оно зависит от величины инкреции фермента в желудке, где главные glanduloциты синтезируют его с большим выделением в просвет желез и частичным – в кровь и лимфу в соотношении 100 : 1 и 1000 : 1.

Эти небольшие количества эндогенно поступившего пепсиногена играют важную роль в процессах креаторной связи и в анаболизме как в материнском организме, так и у плода [53, 55].

Известно, что инкретируемый пепсиноген оказывает влияние на белковый обмен, увеличивая включение аминокислот в синтезируемый белок, в том числе в растущем организме плода [3, 219, 371]. Поэтому обеспечение постоянства фермента в материнском организме генетически предопределено необходимостью установления связи с плодом. Гомеостазирование пепсиногена как у беременных, так и у небеременных женщин поддерживается ренальными и экстраренальными путями, среди которых важная роль отводится слюнным железам, рекретирующим фермент из крови для его участия в гидролитических процессах в желудочном содержимом наряду с пепсином [17, 50, 51, 52].

Выделение пепсиногена в составе слюны используется в качестве саливадиагностики состояния пищеварительных желез [41, 66, 73, 81], что мы предлагаем применять в качестве беззондового метода оценки

ферментобразующей и выделительной деятельности желудочно-кишечного тракта и гомеостатических параметров организма.

Неиспользованный плазмопепсиноген выделяется в составе кала и мочи. Основные его количества подвергаются ретенции и утилизации в организме.

В конце беременности в копрофильtrate содержание фермента резко снижается для его резервирования.

Представляло интерес провести исследование протеолитической активности биожидкостей (слюны, мочи и копрофильtrate, а также околоплодных вод и молозива) у беременных женщин и родильниц при разных значениях рН (1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0 и 8,0). Это изучалось для выявления возможности протеолиза в различных средах организма с неодинаковой кислотно-щелочной реакцией и для выяснения происхождения общей протеолитической активности биологических сред.

В связи с внедрением метода саливадиагностики [81, 335] в медицинскую практику, было полезным провести обнаружение протеолиза в разном спектре рН, который мог зависеть от пепсинозной, катептической, триптической и другой протеазной активности.

Так, в слюне по разнице экстинции обнаружен пик протеолитической активности при рН 5,0, что может быть обусловлено как пепсиногеном, так и катепсинами (рис. 10), причем эта активность более выражена (в 2,3 раза) у женщин в послеродовой период.

Различия протеолитической активности в дородовой и послеродовой периоды стали отличаться, начиная с рН=3,0, далее увеличиваясь при рН=4,0 и рН=5,0, при дальнейшем неодинаковом понижении при рН=6,0 и рН=8,0. При рН=7,0 в дородовой период протеолитическая активность не обнаруживалась, а в послеродовой период она проявлялась.

Протеолиз при рН=1,5 и рН=2,0 объясняется активацией пепсиногена в кислой среде. То же свойство пепсиногена проявляется и при рН=3,0 и рН=4,0, при рН=7,0 – за счет медленно движущейся протеазы [82]. При рН=8,0 может участвовать трипсиноген.

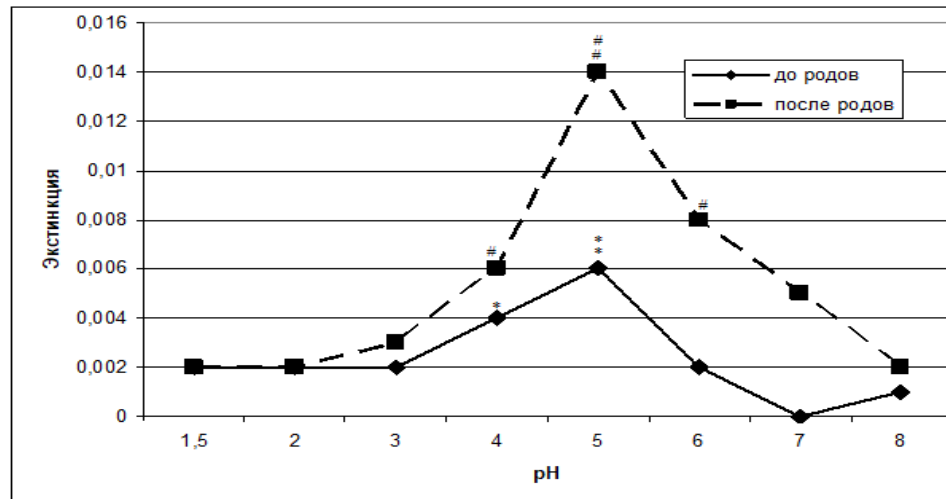


Рис. 10. Протеолитическая активность слюны у беременных женщин до и после родов при различных значениях pH

(Примечание: значимость различий пепсиногена в слюне до родов при разных значениях pH с показателями фермента при pH=1,5: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$
 значимость различий пепсиногена слюны после родов при разных значениях pH с показателями фермента при pH=1,5: # – $p<0,05$; ## – $p<0,001$)

В результате сравнения показателей активности пепсиногена мочи при разных значениях pH у женщин в конце беременности и после родов выявлено, что ее пик приходился на pH=4,0 (рис. 11).

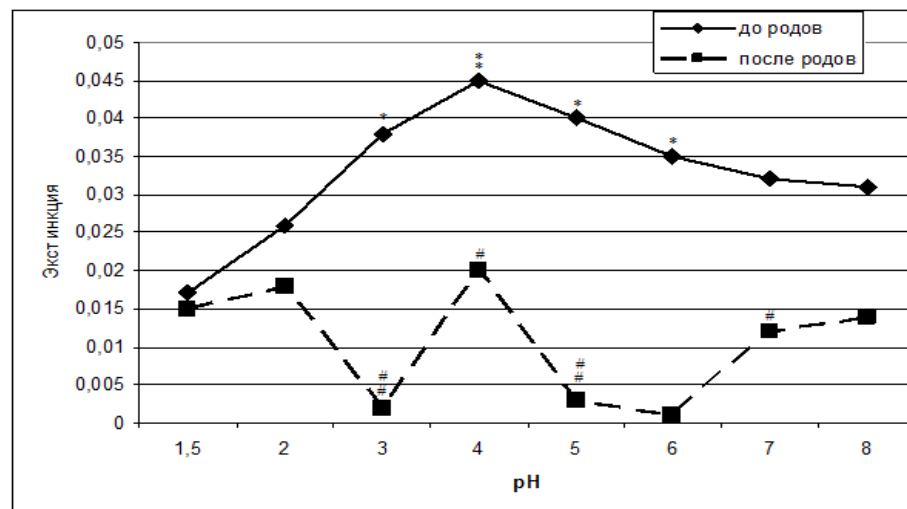


Рис. 11. Активность пепсиногена мочи у беременных женщин до и после родов при различных значениях pH

(Примечание: значимость различий уропепсиногена до родов при разных значениях pH с показателями фермента при pH=1,5: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$
 значимость различий уропепсиногена после родов при разных значениях pH с показателями фермента при pH=1,5: # – $p<0,05$; ## – $p<0,001$)

Большой протеолиз наблюдался у женщин в дородовой период, где повсеместно обнаруживались высокие показатели при всех значениях рН по сравнению с показателями после родов. Это можно объяснить мобилизацией фермента в конце беременности, а после родов - нестабильностью протеолиза при разных значениях рН у родильниц в моче.

Исследование протеолитической активности копрофильтрата у женщин в дородовой и послеродовой период при разных значениях рН дало следующие результаты (рис. 12).

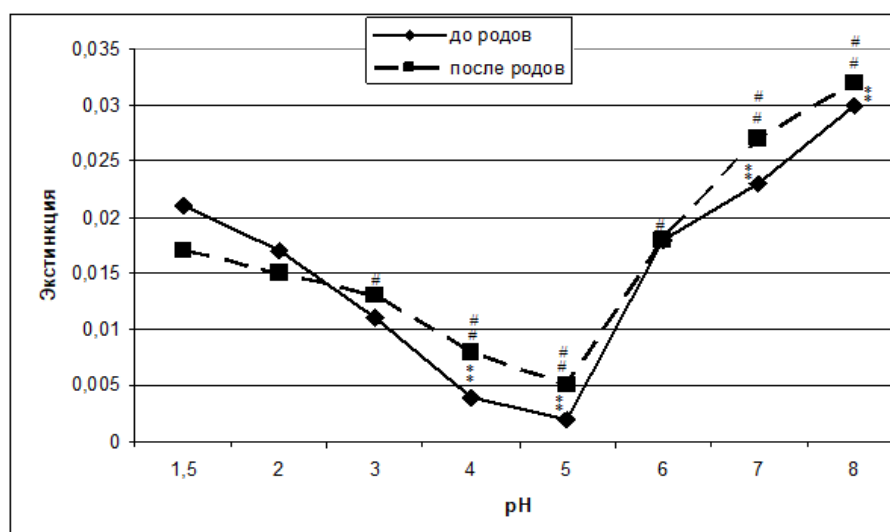


Рис. 12. Протеолитическая активность копрофильтрата у беременных женщин до и после родов при различных значениях рН

(Примечание: значимость различий пепсиногена в копрофильтрате до родов при разных значениях рН с показателями фермента при рН=1,5: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$
 значимость различий пепсиногена копрофильтрата после родов при разных значениях рН с показателями фермента при рН=1,5: # – $p<0,05$; ## – $p<0,001$)

Первый пик активности копрофильтрата при рН 1,5-2,0 обусловлен пепсином, второй – медленно движущейся протеазой и трипсином при рН 6,0; 7,0 и 8,0, а снижение активности при рН=4,0 и 5,0 – катепсинами и другими протеазами, присутствующими в кале, имеющими, возможно, микробное (симбионтное) происхождение.

Пищеварительные ферменты способны проявлять метаболическую активность в нескольких оптимумах кислотности среды [82]. В частности, пепсиноген после активации в пепсин демонстрирует широкий спектр

протеолитической активности в диапазоне рН от 1,5-2,0 до 8,0, с двумя выраженными оптимумами при значениях 1,5-2,0 и 3,5.

Таким образом, физиологическое действие инкретируемых пищеварительных ферментов в значительной степени определяется изменением их структурно-функциональных характеристик и условиями проявления каталитической активности, среди которых ключевое значение принадлежит кислотному балансу среды [79, 82].

Если существующие подходы в большинстве случаев рассчитаны на учет активности гидролаз при рН, соответствующем внутрижелудочному (1,5-2,0), то обнаружение эффективности ферментов в других биологических средах (ротовая жидкость, моча, копрофильтрат, околоплодная жидкость, гомогенат плаценты, молозиво), имеющих отличные от указанного интервала кислотности, свидетельствует об их возможности проявлять себя в различных условиях.

Доказательством этого свидетельствуют результаты исследования протеолитической активности биожидкостей и биосубстратов при разных значениях рН.

На основании использования единого подхода к оценке общей протеолитической активности рассмотренных биологических сред и субстратов установлено, что она является специфичной для определенного материала. При этом пределы и характер вариабельности существенно зависят от рода и функциональной значимости биологического субстрата или жидкости.

Из рисунка 13 видно, что наибольшей протеолитической активностью, выраженной в тирозиновых единицах, на поздних сроках беременности обладает моча, причем ее гидролитическая способность практически равномерно распределяется при всех значениях рН. Эта же активность в слюне несколько меньше, а в нейтральной среде она отсутствует, проявляясь при рН, равном 8,0. В копрофильтрате обнаружен умеренный протеолиз с минимальным значением при рН=5,0 и оптимумами при рН=1,5-2,0; 6,0 и 8,0,

который может обеспечиваться не только пепсинами, но и катепсинами. По характеру распределения общей протеолитической активности можно судить о «судьбе» ферментов протеолитического ряда в организме беременной женщины.

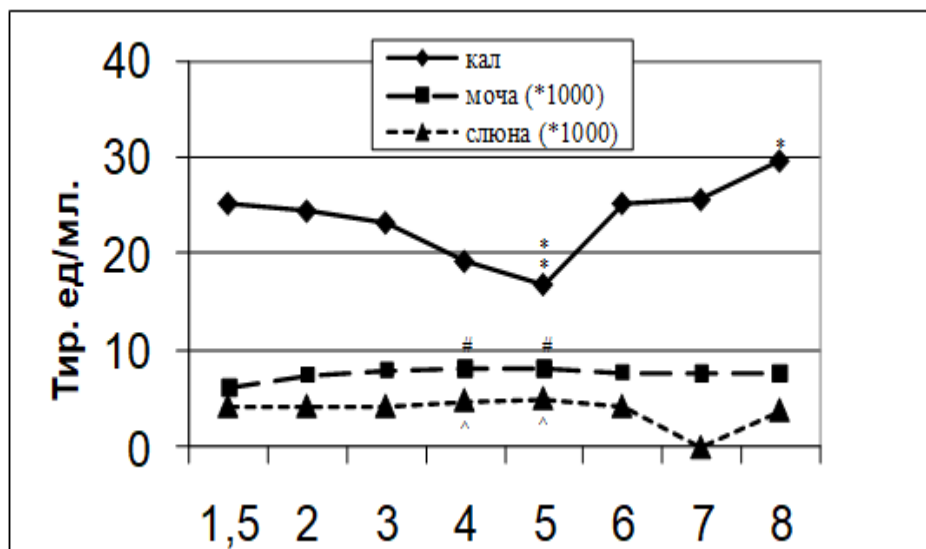


Рис. 13. Общая протеолитическая активность слюны, мочи и кала при различных значениях pH

(Примечание: значимость различий пепсиногена в копрофильtrate при разных значениях pH с показателями фермента при pH=1,5: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$

значимость различий уропепсиногена при разных значениях pH с показателями фермента при pH=1,5: # – $p<0,05$; ## – $p<0,001$

значимость различий пепсиногена слюны при разных значениях pH с показателями фермента при pH=1,5: ^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,001$)

Особенно показательно изменение протеолитической активности амниотической жидкости (рис. 14).

Более высокие показатели амниотической жидкости отмечаются при pH=1,5, это доказывает присутствие пепсиногена. Второй пик активности протеолиза наблюдается при pH=8,0. По-видимому, это связано с участием фермента в аутолитическом пищеварении плода, который заглатывает околоплодную жидкость с нутриентами и обеспечивает его амниотрофное питание.

В размахе pH от 2,0 до 8,0 достаточно большое количество протеолитических ферментов в молозиве, которое используется для молозивно-лактотрофного питания новорожденного. При таком питании

отмечается «зарядка» пищеварительного тракта ребенка ферментами для осуществления в последующем аутолитического пищеварения. Кроме этих ферментов, в процессе участвуют другие протеазы, имеющие материнское происхождение.

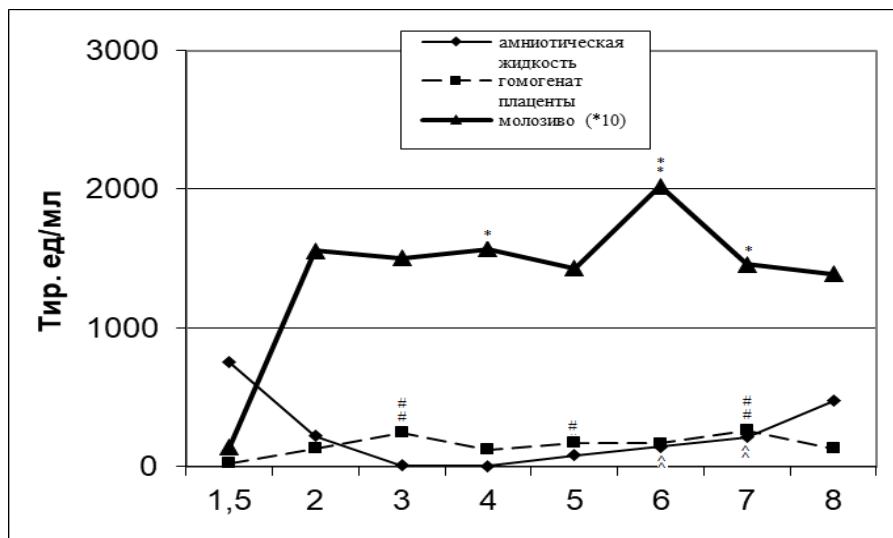


Рис. 14. Общая протеолитическая активность гомогената плаценты, амниотической жидкости и молозива при различных значениях pH

(Примечание: значимость различий пепсиногена в гомогенате плаценты при разных значениях pH с показателями фермента при pH=1,5: # – $p<0,05$; ## – $p<0,001$)

значимость различий пепсиногена в амниотической жидкости при разных значениях pH с показателями фермента при pH=1,5: ^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,001$)

значимость различий пепсиногена в молозиве при разных значениях pH с показателями фермента при pH=1,5: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$)

Обнаружение протеолитической активности в гомогенате плаценты свидетельствует о ее участии в обеспечении плода и околоплодной жидкости протеолитическими ферментами, активность которых имеет два пика: при pH=3,0 и при pH =7,0.

Таким образом, выявлена закономерность распределения общей протеолитической активности в анализируемых жидкостях и субстратах, взятых при беременности и родах.

Исследование распределения пепсиногена пополняет данные о характере общей протеолитической активности различных биосубстратов, в которых может присутствовать этот фермент. Следует учитывать происхождение биожидкостей, их формирование, в которых принимают

участие гематоцитарные барьеры и рекреторно-экскреторные механизмы (слюна, амниотическая жидкость, фекалии, моча).

4.2. Амилолитическая активность сыворотки крови, слюны, мочи и копрофильтрата у женщин до и после родов.

Еще в 1846 году Ф. Мажанди впервые выявил активность амилазы в крови. Позднее в 1916 году Старксом была представлена диагностическая ценность определения уровня амилазы в крови. В 1924 году Г. Катч доказал феномен «уклонения» ферментов из пищеварительных желез в кровь», которые далее попадают в мочу и выделяются из организма. Эльман с коллегами в 1929 году выявил повышение уровня амилазы при остром воспалении поджелудочной железы.

Ранее еще И.П. Павловым было доказано, что при перевязке вирсунгова протока отмечается повышенное выделение ферментов поджелудочной железы в кровь.

В первое время в клинике в основном определялась амилолитическая активность сыворотки крови и мочи. Только потом стала определяться липолитическая и протеолитическая активности.

На протяжении длительного времени не было установлено, какие ферменты пищеварительных желез крови и мочи являются более информативными в плане доказательства морфофункционального состояния желез, а также какие методы их определения их предпочтительны [27, 100, 101, 104, 106, 107]. Авторы признают невысокую специфичность и вариабельность амилолитической активности крови. Вероятно, они не учитывали ренальные и экстраренальные пути выделения и расход амилазы в ходе углеводного обмена, а также различные источники и формы изоамилаз.

В плазме крови человека содержатся α -амилазы двух изоэнзимных типов: панкреатическая (р-тип) и слюнная (s-тип), продуцируемые соответственно поджелудочной и слюнными (в большей мере, околоушными) железами [78, 81, 82]. Амилолитическая активность выявлена

во многих тканях: тонкая кишка, печень, почки, мышцы, легкие, маточные трубы и жировая ткань [53, 54, 55, 78, 81].

Однако это не означает, что все они синтезируют и транспортируют в кровь значительное количество амилазы. Основными поставщиками α -амилазы в кровь являются поджелудочная и слюнные железы. Доля амилолитической активности панкреатической амилазы в крови составляет 30-40% [262, 263] или 13-47% [302, 303, 337, 338].

По данным Г.Ф. Коротко у здорового человека амилолитическая активность сыворотки крови на 40-50% обеспечивается панкреатической амилазой [17, 70]. Р- и S-амилазы различаются рядом физико-химических свойств, имеют разные почечные клиренсы, разные периоды полураспада в организме [81, 82, 83].

Сыворотка крови женщин содержит большее количество амилазы, чем у мужчин [72, 78, 81, 165, 254]. Представляло интерес выявление особенностей амилолитической активности биожидкостей у небеременных и беременных женщин с различной массой тела плода по триместрам беременности и после родов.

Для сравнения показателей за 100% принимались значения амилолитической активности сыворотки крови, слюны, мочи и копрофильтрата контрольной группы (небеременные женщины).

У беременных женщин с нормальной массой тела плода в первом триместре отмечалось снижение амилолитической активности сыворотки крови на 20% (рис. 15). Во втором триместре она была выше, чем у небеременных женщин на 27%, в третий триместр приближалась к таковым показателям контрольной группы, а после родов снова возрастала на 25% от исходных показателей.

У беременных женщин с маловесным плодом в сыворотке крови активность амилазы увеличивалась по триместрам: в первый – на 24,6%, во второй – на 39,8%, в третий – на 62,3%. В послеродовой период составила 123,9%.

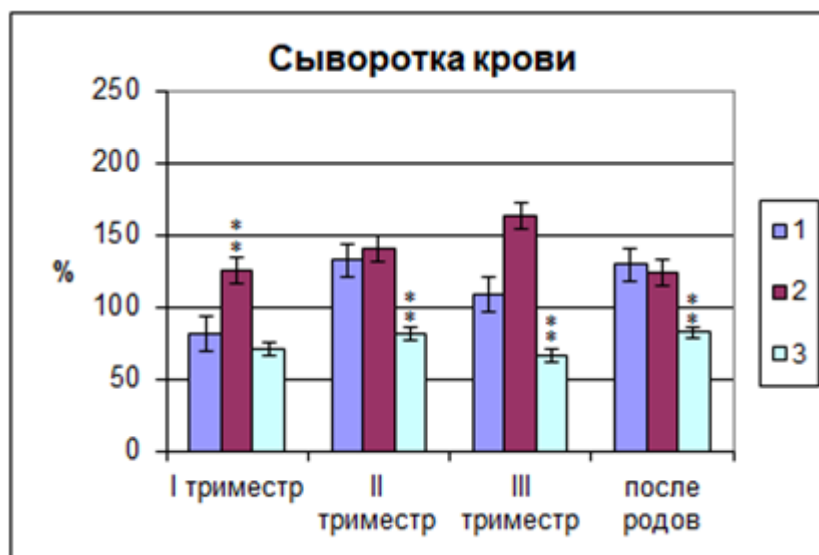


Рис. 15. Амилолитическая активность сыворотки крови у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%) (Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

Что касается группы беременных женщин с крупным плодом, то активность фермента была ниже как на протяжении всей беременности, так и после родов.

Обнаружена средней силы корреляционная связь между активностью амилазы сыворотки крови во втором и третьем триместрах беременности у женщин с маловесным плодом ($r = +0,56 \pm 0,11$; $p < 0,001$), а также уровнем фермента в конце беременности у женщин с крупным плодом ($r = +0,48 \pm 0,12$; $p < 0,001$).

Слюнные железы у женщин с нормальной массой тела плода во втором и третьем триместрах беременности выделяли амилазы значительно больше (147,3% и 200,4%), чем в первом триместре, когда активность была почти равна контрольным показателям (рис. 16). В послеродовой период выделение фермента стало меньше, чем в середине и в конце беременности.

У беременных женщин с маловесным плодом синтез фермента снизился в первый триместр, а во второй и третий стал больше на 22,1% и 52,8%, чем у небеременных женщин.

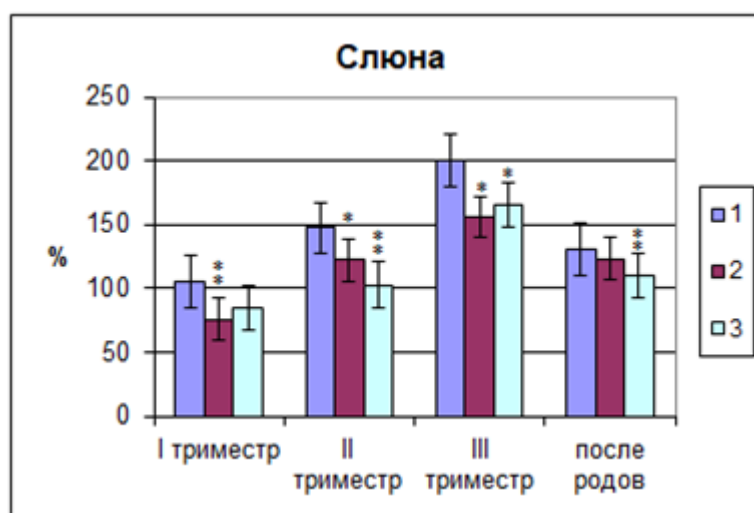


Рис. 16. Выделение амилазы слюнными железами у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%) (Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

В отношении выделения амилазы слюнными железами у беременных женщин с крупным плодом, оно было почти равным в первом и втором триместрах таковому у небеременных женщин, тогда как к концу беременности этот показатель составил 165,7% от контроля. После родов приблизился к показателю контрольной группы.

Нами выявлена корреляционная связь средней силы между уровнем амилазы слюны и сыворотки крови во втором триместре беременности у беременных женщин с крупным плодом ($r = +0,71 \pm 0,12$; $p < 0,001$).

В целом, по исследуемым группам во втором и, особенно, в третьем триместрах, наблюдалось увеличение секреции амилазы слюнными железами.

Беременность уменьшает потери амилазы в результате ее выделения в составе мочи. Так, в группе женщин с нормальной массой тела плода, в начале беременности активность уроамилазы составила 65,8% от контрольных величин. Во втором триместре ее активность была меньше на 20%, чем у небеременных женщин, и лишь в третьем триместре достигла их

показателей. После родов амилолитическая активность мочи снизилась до показателей первого триместра беременности (рис. 17).

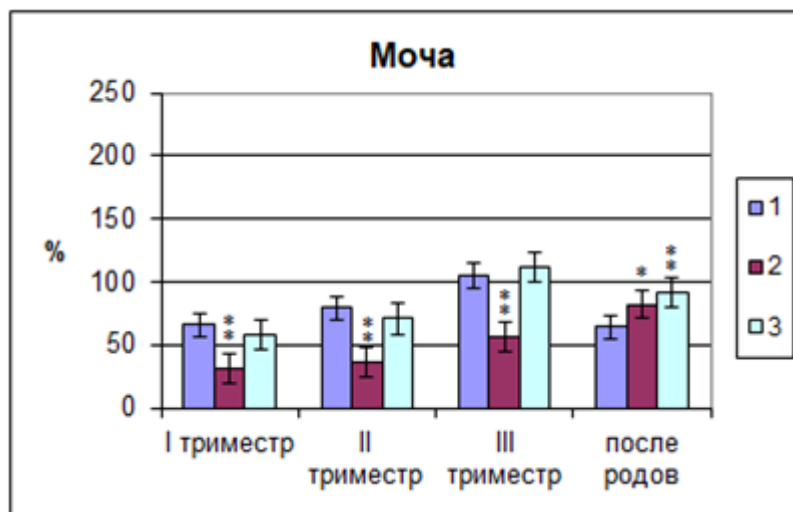


Рис. 17. Активность амилазы в моче у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

Наименьшие значения амилолитической активности мочи регистрировались у беременных с маловесным плодом, оставаясь в первом и втором триместрах на уровне 30–43% от контрольных величин. К третьему триместру наблюдался некоторый рост данного показателя, достигший 70% от значений в группе контроля. В послеродовом периоде была зафиксирована тенденция к увеличению активности до 82%.

В противоположность этому, в группе женщин, вынашивающих крупный плод, динамика активности амилазы мочи характеризовалась постепенным возрастанием: от сниженных значений в первом триместре до превышающих контроль уровень к концу гестации. После родоразрешения активность данного фермента в моче у этих пациенток оказалась ниже, чем у небеременных женщин.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что во время беременности поддерживается гомеостаз амилазы за счет уменьшения участия ренального пути ее выделения из крови.

Рекреторно-экскреторное выделение амилазы кишечником при беременности претерпевало следующие изменения по сравнению с небеременными женщинами, принятыми за 100% (рис. 18).

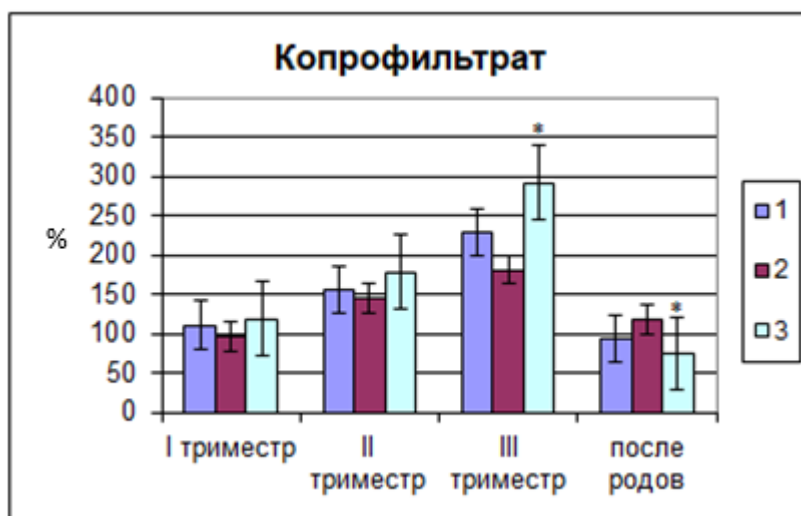


Рис. 18. Активность амилазы копрофильтрата у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

Выявлено увеличение амилалитической активности копрофильтрата у всех групп обследованных беременных женщин, сгруппированных с учетом массы тела плода от первого триместра к концу беременности.

Так, в группе беременных женщин с нормальной массой тела плода, амилалитическая активность копрофильтрата, несколько повысившись в первом триместре, увеличивалась больше, чем на 50% во втором и на 127% - в третьем триместрах, понизившись до исходных показателей после родов.

У беременных с маловесным плодом наблюдается аналогичная динамика изменений показателей амилалитической активности копрофильтрата, как и в группе с нормальной массой тела плода, с небольшим отличием - уменьшенным содержанием фермента в кале. Это подтверждается наличием корреляционной связи средней силы между активностью амилазы копрофильтрата у женщин с маловесным плодом и нормальной массой тела плода ($r = +0,55 \pm 0,10$; $p < 0,001$).

У женщин с крупным плодом по триместрам беременности возрастала амилалитическая активность копрофильтрата. В первый она составила 118,9%, во второй – 177,9%, в третий – 291,2% от контроля. В послеродовой период она резко уменьшилась, составив 74,3%, что ниже показателей небеременных женщин.

Таким образом, несмотря на увеличение выделения фермента в составе кала, этот путь не повлиял на динамику изменения амилалитической активности крови, синтез и инкрецию амилазы слюнными железами, но отразился на уроамилазовыделении.

Сравнительный анализ амилалитической активности сыворотки крови, слюны, мочи и копрофильтрата у всех групп исследуемых женщин показал, что в течение беременности изменяются механизмы гомеостазирования фермента у беременных женщин с различной массой тела плода (рис. 19).

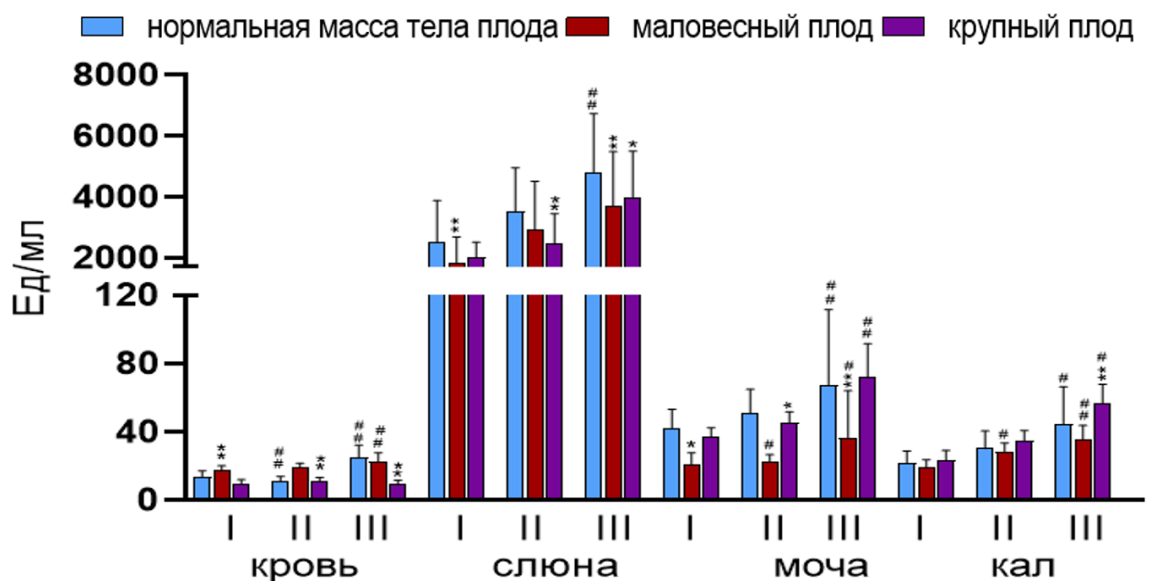


Рис. 19. Изменение амилалитической активности биожидкостей у беременных женщин с различной массой тела плода

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$

значимость различий с показателями у беременных женщин в I триместре: # – $p<0,05$; ## – $p<0,001$

Наименьшие изменения наблюдаются по выделению амилазы в составе мочи. Большой стабильностью отличаются показатели фермента в крови. В

слюне и копрофильtrate активность меняется однонаправлено с повышением к концу беременности, что, возможно, связано с секрецией амилазы слюнными железами в желудочно-кишечный тракт и ее рекрецией в дистальных отделах толстого кишечника.

4.3. Распределение липолитической активности в биожидкостях организма небеременных и беременных женщин.

В клинической практике достаточно широко применяется определение в сыворотке крови липазы, имеющей в основном панкреатическое происхождение. Происхождение липазы сыворотки крови также связывают с печенью. Липаза обнаружена и в форменных элементах (эритроциты и лейкоциты) [71, 78, 82, 198, 285, 289, 328, 344].

Сывороточная и эритроцитарная липолитические активности меняются независимо друг от друга. Диагностический тест по липазе сыворотки крови не всегда является точным. Литературе указывается на разную временную динамику липазы при остром воспалении поджелудочной железы, при этом доказано, что активность липазы более инертна по сравнению с амилазой.

Показана рекреция липазы из крови пищеварительными и непищеварительными железами. Возможна ее секреция в канальцах нефрона [71, 78].

Так как гломерулярный фильтр проницаем для липазы, то одним из основных механизмов липолитического выведения из организма почками считается клубочковая фильтрация.

Гиперферментемия, вызванная лигированием панкреатического протока, увеличивает липолитическую активность желчи и ее дебит [91]. Такое же увеличение выделения липазы с желчью наблюдалось при гиперферментемии, вызванной внутривенным введением экстракта гомогената поджелудочной железы.

Нами проводилось изучение липолитической активности сыворотки крови, слюны, мочи и копрофильtrата у беременных женщин с различной

массой тела плода (нормальной массой тела, маловесный и крупный плод) на протяжении беременности и после родов.

Так, при сравнительном анализе активности липазы в сыворотке крови у беременных женщин с нормальной массой тела плода с показателями контрольной группы, принятых за 100%, выявлена следующая динамика изменений (рис. 20).

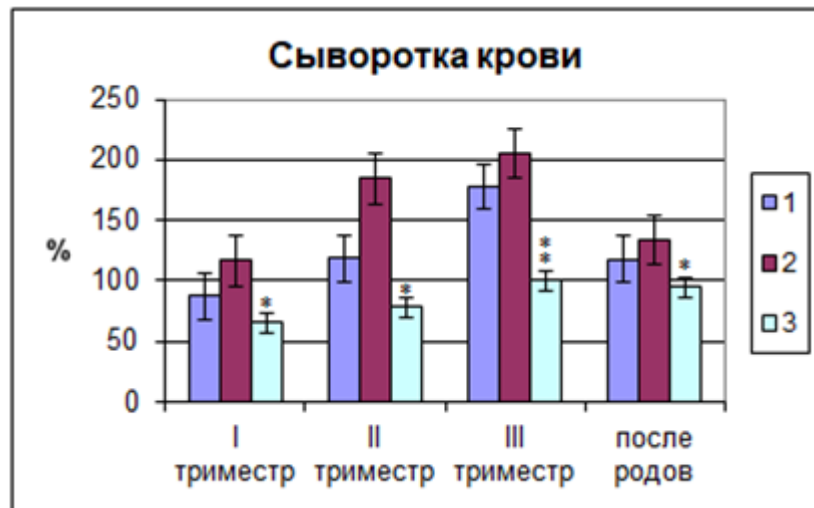


Рис. 20. Активность липазы сыворотки крови у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

В первом триместре гестации липолитическая активность сыворотки крови снижалась на 12,7% относительно показателей контрольной группы. Во втором триместре наблюдалось повышение активности фермента до 118,2% от контрольных значений, тогда как в третьем триместре отмечался значительный рост показателя - до 177,3% от уровня небеременных женщин. В послеродовом периоде липолитическая активность сыворотки крови демонстрировала снижение, однако сохранялась на уровне, превышающем контрольные значения.

Обнаруженные изменения ферментативной активности, вероятно, связаны с физиологической перестройкой липидного обмена у беременных женщин и адаптационными изменениями инкреторной функции

поджелудочной железы [18, 115, 162, 163]. Полученные данные отражают сложную динамику метаболических процессов в системе "мать-плод" и могут рассматриваться как проявление компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на обеспечение энергетических потребностей развивающегося организма.

У женщин с маловесным плодом на протяжении всей беременности и послеродового периода липолитическая активность сыворотки крови превышала показатели контрольной группы. Так, в первом триместре она была выше на 16,6%, во втором – на 84,5%, в третьем – на 20,9%, после родов – на 33,7% по сравнению с данными небеременных женщин. В целом, у исследуемой группы женщин активность фермента была больше, чем у всех остальных групп исследуемых беременных женщин.

Отличительной особенностью активности липазы в сыворотке крови явились следующие значения ее показателей у группы беременных женщин с крупным плодом. В течение беременности и после родов липолитическая активность данной биожидкости была ниже, чем у небеременных женщин, и только в третьем триместре беременности она становилась равной показателям контрольной группы.

Липолитическая активность слюны отличалась однонаправленными изменениями показателей у беременных женщин с различной массой тела плода (рис. 21).

У беременных женщин с нормальной массой тела плода, от начала до конца беременности активность липазы в слюне была выше по сравнению с таковыми показателями контрольной группы, которые приняты за 100%. Так, в первом триместре она превышала данные небеременных женщин на 20,5%, во втором – на 39,3%, в третьем – на 86,8%. В послеродовый период активность фермента в слюне несколько снижалась и становилась почти такой же, как в контроле. Обнаружена сильная корреляционная связь между уровнем липазы в слюне и сыворотке крови в конце беременности у женщин с нормальной массой тела плода ($r=+0,92\pm 0,18$; $p<0,001$).

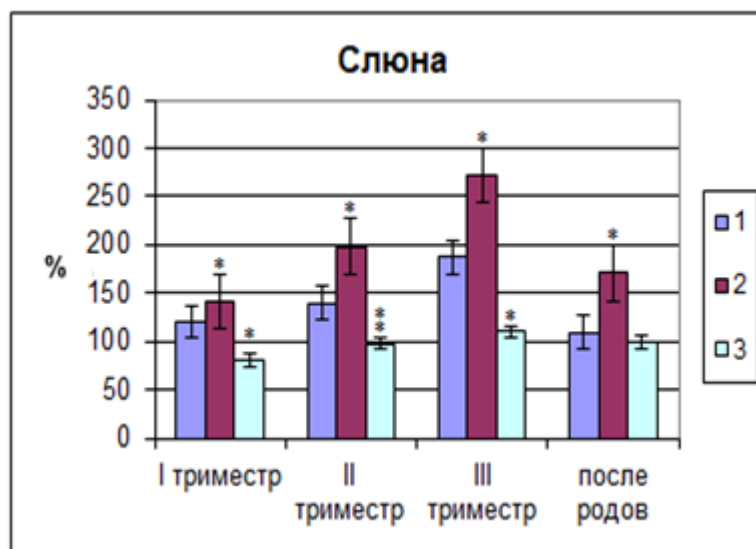


Рис. 21. Липолитическая активность слюны у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

У женщин с маловесным плодом повышение активности липазы в слюне было более выраженным, чем у женщин с нормальной массой тела плода и контрольной группой. В конце беременности показатели активности липазы в слюне у исследуемой группы на 172,4% превышали аналогичные показатели небеременных женщин. В послеродовой период имело место снижение активности фермента в слюне, однако показатели сохранялись выше по сравнению с таковыми у небеременных.

У беременных женщин с крупным плодом активность липазы в слюне имела такую же динамику, как и в сыворотке крови – наблюдалось ее увеличение в третьем триместре (на 9,7% от контроля), снижение – во все остальные периоды беременности и после родов.

Таким образом, активность липазы в слюне во время беременности претерпевала наибольшие изменения у женщин с маловесным плодом, и наименьшие - у женщин с крупным плодом.

Ренальное выделение липазы с мочой у всех групп исследуемых беременных женщин увеличивалось с первого триместра беременности,

достигая максимальных величин в третьем триместре, и снижаясь в послеродовой период (рис. 22).

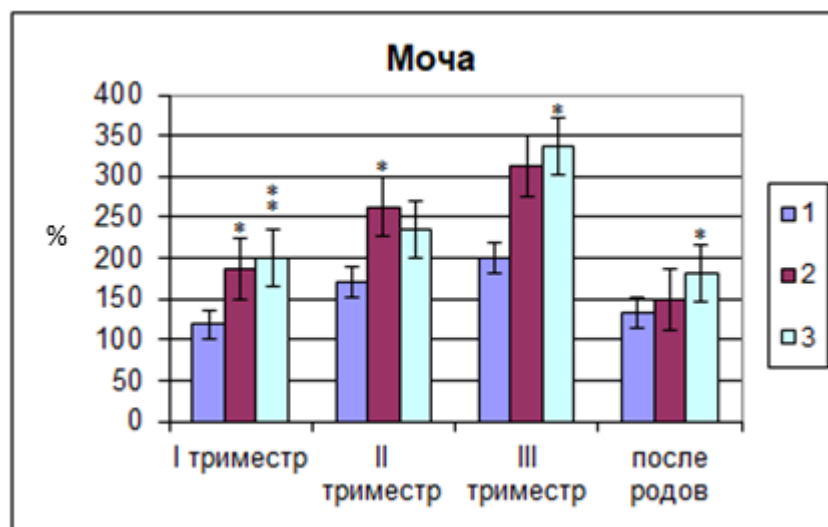


Рис. 22. Активность липазы в моче у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

В начале беременности более высокие значения активности липазы в моче отмечались у беременных женщин с крупным плодом (на 99,5% выше контроля), несколько ниже – у беременных с маловесным плодом (185,9%), и почти такие же, как в контроле, у беременных с нормальной массой тела плода (118,4%) родах.

Во втором триместре беременности динамика изменения показателей активности липазы в моче была такой, что показатели становились более высокими у женщин с маловесным плодом и оставались самыми низкими у женщин с нормальной массой тела плода по сравнению с другими исследуемыми группами.

К завершению гестационного периода у беременных с крупным плодом регистрировалось значительное увеличение почечной экскреции фермента, превышавшее контрольные значения на 236,4%. Аналогичная тенденция наблюдалась в группе с маловесным плодом, где показатель превышал

контроль на 213,1%. У женщин, вынашивающих плод с нормальной массой тела, активность фермента в моче также была достоверно выше (в 2 раза, $p < 0,001$), чем в группе небеременных.

Следовательно, выведение липазы с мочой прогрессивно возрастает в течение гестационного периода с последующим снижением после родов, хотя в послеродовой период его уровень остается повышенным относительно исходных контрольных данных.

Экскреция липазы кишечником значительно отличалась у разных групп исследуемых женщин. Так, у беременных с нормальной массой тела плода активность фермента в кале была наибольшей в первом триместре (на 31% выше, чем у небеременных женщин), в последующем в течение беременности она снижалась и после родов была такой же, как в контроле (рис. 23).

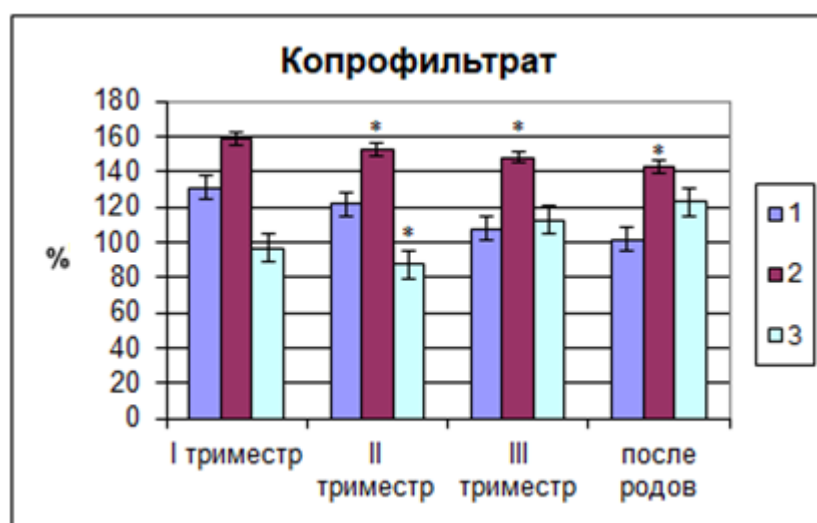


Рис. 23. Активность липазы копрофильтрата у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

Подобная динамика отмечалась у женщин с маловесным плодом (максимальные показатели липазы в кале – в первом триместре, наименьшие – в послеродовой период).

Динамика экскреции липазы кишечником у женщин, вынашивающих крупный плод, в процессе гестации и после родоразрешения характеризовалась разнонаправленными изменениями. На начальном этапе беременности активность фермента в копрофильtrate соответствовала контрольным значениям (96,6%). Ко второму триместру наблюдалось снижение показателя на 12,7% относительно контрольной группы. В дальнейшем, к завершению гестационного периода и в послеродовом периоде, экскреция липазы кишечником демонстрировала увеличение, достигая превышения над контрольными показателями на 12,4% и 22,8% соответственно.

Сравнивая полученные результаты по активности липазы в биологических жидкостях у беременных женщин с различной массой тела плода нами выявлено, что во всех группах исследуемых от начала к концу беременности отмечалось повышение выделения фермента с мочой (рис. 24).

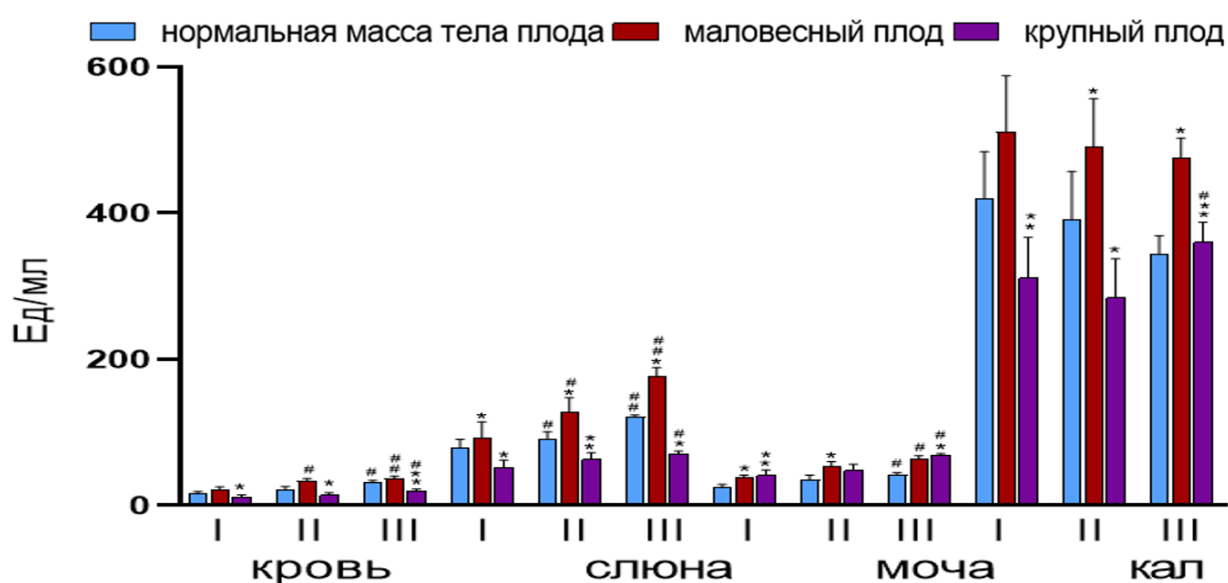


Рис. 24. Изменение липолитической активности биожидкостей у беременных женщин с различной массой тела плода

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

значимость различий с показателями у беременных женщин в I триместре: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,001$

В динамике по триместрам беременности в сыворотке крови и в слюне наблюдалось повышение активности липазы с наибольшими значениями показателей у женщин с маловесным плодом.

В копрофильtrate наблюдалась обратная динамика изменения липолитической активности у женщин с нормальной массой тела плода и с маловесным плодом в процессе беременности: некоторое увеличение показателей по сравнению с контролем в первый триместр и снижение – во второй и третий триместры беременности. У беременных женщин с крупным плодом, в первые два триместра активность фермента в копрофильtrate была ниже контрольных показателей, а в третьем триместре становилась выше, чем у небеременных женщин.

Имеет место корреляционная связь средней силы между активностью липазы слюны и мочи у женщин с нормальной массой тела плода ($r=+0,49\pm 0,15$; $p<0,001$).

Таким образом, липаза, имеющая, как и пепсиноген, в основном один источник в крови, отражает инкрецию фермента поджелудочной железой и ее состояние при беременности и в послеродовой период.

Учитывая, что липолитическая активность крови связана с обменом липидов в организме, то по ее показателям можно судить о метаболизме жиров.

Обнаружение липолитической активности в слюне свидетельствует не только о рекреции липазы поджелудочной железы, но и о наличии лингвальной липазы [81], которая выделяется эпителием ротовой полости. Так как лингвальная липаза не инкретируется, то выделение фермента с мочой отражает его содержание в крови, т.е. почками выделяется инкретированная панкреатическая липаза.

Беременность не столь значительно влияет на выделение липазы с калом, как это отмечается в отношении других биожидкостей (слюна и моча).

4.4. Щелочнофосфатазная и трансаминазная активности биожидкостей и их изменения при беременности и после родов.

Щелочная фосфатаза полисубстратна и имеет множество источников происхождения в крови: печень, кишечник, костная ткань. Поэтому щелочная фосфатаза отражает не только холестаз и поражение костей, но и служит показателем трансмембранных процессов и регуляции выхода глюкозы в кровь [119, 120].

Определение фермента широко используется в диагностической практике для характеристики органометаболического показателя (глюкозного гомеостата). Будучи ответственной за транспорт глюкозы из клеток, она участвует в формировании пула фосфатов и синергично работает с буферными системами, поэтому используется в диагностике клинικο-метаболических вариантов циррозов печени, а также остеодистрофии, остеоиндукции, остеопороза. Щелочная фосфатаза регулирует кальций-фосфорный обмен, изменения которого происходят при беременности, связанной с остеосинтезом у плода [119, 120, 185, 193, 194, 228, 229, 234].

Щелочная фосфатаза является компонентом фосфатной буферной системы. Она имеет онтогенетическую зависимость, снижаясь от максимальных при рождении до минимальных к моменту созревания уровней [119, 120].

Кровь обладает способностью регулировать потоки метаболитов в различные системы организма, являясь средой для функционирования целого ряда ферментов, которые можно отнести не только к индикаторам состояния или поражения органов, но и к выполняющим определенную физиологическую роль биологически активным веществам [79, 120]. При этом неодинаковые метаболические потребности требуют разного уровня активности ферментов [53, 54, 186, 205, 317, 329, 345, 346, 376].

Мощность щелочной фосфатазы и трансаминаз (АСТ и АЛТ) должна обеспечивать быстрое обновление белков, особенно в печени [65, 98, 174, 179, 209].

Трансаминазы проявляют себя в общей катаболической направленности белкового обмена, особенно при беременности [119, 120]. При недостаточности витамина Д проявляется зависимость активности щелочной фосфатазы (ЩФ) от уровня фосфора в крови.

Показано, что плод обладает «отсасывающей» способностью по отношению к материнскому организму. Так, кальция в пуповинной крови выше, чем у матери, и это означает не только нормальное развитие скелета у плода, но и говорит о стабильности физиологических систем [207].

АСТ и АЛТ в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) имеют по 2 изоформы и более стабильны в отличие от лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК) [65, 98].

Скорость синтеза аспаратаминотрансферазы (АСТ) на фоне высокобелковой диеты превышает скорость биосинтеза белка печени, а синтез аланинаминотрансферазы (АЛТ) адаптивно индуцируется и ее количество увеличивается в крови, усиливая глюконеогенез [119, 120].

Оценка ферментемии без учета метаболических сдвигов в организме некорректна [240, 269]. При снижении альбумина и общего белка с повышением азота мочевины активность трансаминаз повышена, а соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) равно 2,33.

Необходимо учитывать метаболическую взаимосвязь параметров активности ферментов и использовать алгоритмы оценки энзимологических показателей, а также функциональную роль и значимость каждого фермента.

Ферментемия – это не обязательно цитолиз, а прежде всего адаптивные механизмы: она должна дифференцироваться по цитолизу или адаптации, что имеет диагностическое значение в педиатрии (онтогенетическая ферментемия), урологии (клиническая биохимия гомеостаза), репродуктивной физиологии и акушерстве (биохимические характеристики женского организма, нормальная и патологическая беременность, антенатальный, перинатальный и постнатальный периоды развития организма) [48, 98, 119, 120].

Недостаточно изучены причины разных уровней активности ферментов, биологический смысл нахождения их в крови и роль ферментов в крови, содержащей множество субстратов, особенно в системе «Мать – плацента – плод», где они проявляют себя в разных условиях функционирования в трофосистемах организма беременных.

При исследовании щелочнофосфатазной активности сыворотки крови у беременных женщин с различной массой тела плода было выявлено, что у всех исследуемых групп активность фермента была выше показателей небеременных женщин (рис. 25).

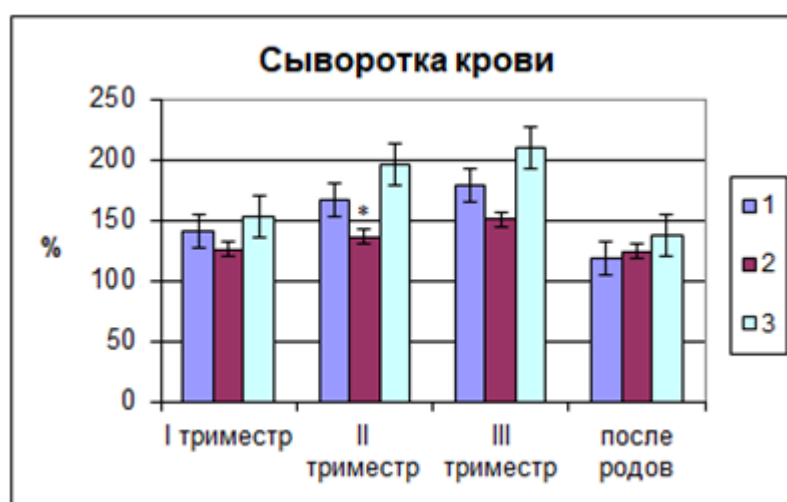


Рис. 25. Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%) (Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

Динамика активности щелочной фосфатазы сыворотки крови в группах беременных характеризовалась устойчивым ростом. У женщин с нормальными показателями массы плода значения активности составили 140,6%, 166,2% и 178,2% от контроля в первом, втором и третьем триместрах соответственно, с сохранением повышенного уровня после родов.

Беременные с маловесным плодом демонстрировалась сходная направленность изменений, однако их показатели были стабильно ниже.

Напротив, у пациенток с крупным плодом зафиксирован наиболее выраженный прирост активности ЩФ: 152,4% (I триместр), 195% (II триместр), 209,9% (III триместр). В послеродовой период у них отмечалось снижение, тем не менее, показатель (137,4%) продолжал превышать контрольный.

Нами обнаружена средней силы корреляционная связь между активностью щелочной фосфатазы в сыворотке крови у женщин с маловесным и крупным плодом в послеродовой период ($r=+0,61\pm 0,12$; $p<0,05$).

Представляло интерес во время беременности проследить за ферментами (щелочной фосфатазой и трансаминазами – АСТ, АЛТ), обеспечивающими транспортные, метаболические процессы в системе «Мать – плацента - плод» и отражающих цитолиз в органах и тканях по их ферментемиям. Состояние плода и материнского организма сказывается как на инкреции гидролаз в организме беременных женщин, так и на их использовании развивающимся плодом в ходе анаболизма веществ и обеспечения в нем пищеварительных процессов [53, 74, 144].

У женщин с нормальной массой тела плода наблюдался следующий характер ферментемий по щелочной фосфатазе и трансаминазам (рис. 26).

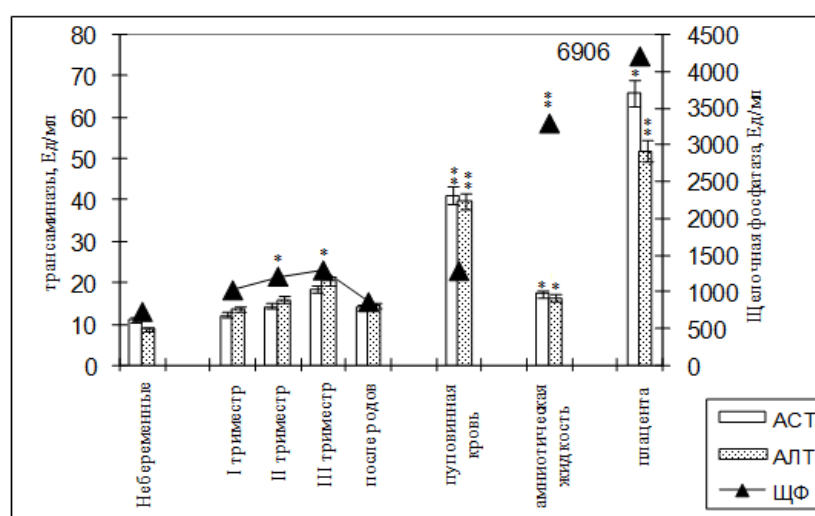


Рис. 26. Активность щелочной фосфатазы и трансаминаз в сыворотке крови у небеременных женщин и беременных с нормальной массой тела плода

(Примечание: значимость различий с показателями контрольной группы:

* – $p<0,05$; ** - $p<0,001$)

Проведенное исследование установило последовательное нарастание щелочнофосфатазной активности в течение периода вынашивания беременности по сравнению с контрольной группой небеременных женщин, с последующей нормализацией показателя после родоразрешения до значений, приближающихся к исходным. При этом концентрация щелочной фосфатазы в пуповинной крови плода соответствовала уровню, определяемому в сыворотке крови женщин в третьем триместре гестации.

Наибольшая активность фермента обнаруживалась в гомогенате плаценты ($6906,2 \pm 208,1$ ед/мл). Амниотическая жидкость по активности щелочной фосфатазы занимала промежуточное положение между пуповинной кровью и гомогенатом плаценты, что характеризует транспортные функции этого фермента и энергообеспечение в системе «Мать – плацента - плод». Между активностью щелочной фосфатазы в плаценте и АСТ в амниотической жидкости имеет место сильная корреляционная связь ($r = +0,84 \pm 0,19$; $p < 0,001$).

Щелочная фосфатаза своей активностью отражает не только холестази и поражение костной ткани, но и является важнейшим показателем трансмембранных процессов и выхода глюкозы из клеток в кровь. Она необходима для компенсации понижения уровня фосфора путем дефосфорилирования, осуществляет регуляцию по метаболическому и энзимологическому типам [155, 187, 259, 268].

О сдвиге метаболизма в указанной системе судили по трансаминазам, активность которых отличалась от исходных в контроле показателей. Во втором и третьем триместре беременности она нарастала как по АСТ, так и по АЛТ. Коэффициент де Ритиса как показатель адаптации метаболических потоков, отражающий интеграцию обмена белков, находился в пределах 0,9 независимо от роста активности этих ферментов. Лишь у небеременных женщин он был выше единицы и составлял в среднем 1,27.

Трансаминазы большую свою активность проявляли в пуповинной крови и, особенно, в плаценте. Это не случайно, так как эти ферменты при их

оптимальном соотношении регулируют метаболические процессы в маточно-плацентарном барьере и его проницаемость, обеспечивая плодo-материнские отношения.

Энзимологические изменения в крови отражают не столько диагностический, сколько метаболический смысл. Щелочная фосфатаза ответственна за выход глюкозы из клеток и за формирование пула фосфатов. Они синергична с буферными системами, является маркером онтогенетической зрелости, регулятором трансмембранных потоков, индикатором выхода цитрата из костей и активатором свертывания [119, 120, 187].

Трансаминазы при их оптимальном соотношении регулируют метаболические процессы. АСТ – интегратор метаболизма, маркер центральной зоны катаболизма, индикатор перекисного окисления липидов – механизма цитолиза. АЛТ – компонент глюкозоаланинового шунта, маркер периферической зоны катаболизма. АСТ/АЛТ – показатель адаптации метаболических потоков [65, 98]. Все эти ферменты обеспечивают метаболизм в организме матери и плода и взаимодействуют с гидролазами, распределенными в системе «Мать – плацента - плод» по биожидкостям: пуповинная кровь – околоплодные воды – гомогенат плаценты (в отношении пепсиногена - 1,0 : 5,4 : 7,5; амилазы – 2,6 : 1,0 : 1,0, липазы – 1,0 : 1,3 : 1,3).

У беременных женщин с маловесным плодом активность щелочной фосфатазы несколько ниже, а трансаминаз - больше таковой у беременных с нормальной массой тела плода (рис. 27).

В конце беременности трансаминазная активность приближалась к исходной (небеременных женщин). Ферментемия меньше выражена в пуповинной крови и амниотической жидкости, хотя динамика изменения активности схожа с беременными с нормальной массой тела плода. Отмечалась связь средней силы между активностью АСТ в сыворотке крови у женщин с маловесным плодом во втором и третьем триместрах беременности ($r=+0,52\pm0,08$; $p<0,05$).

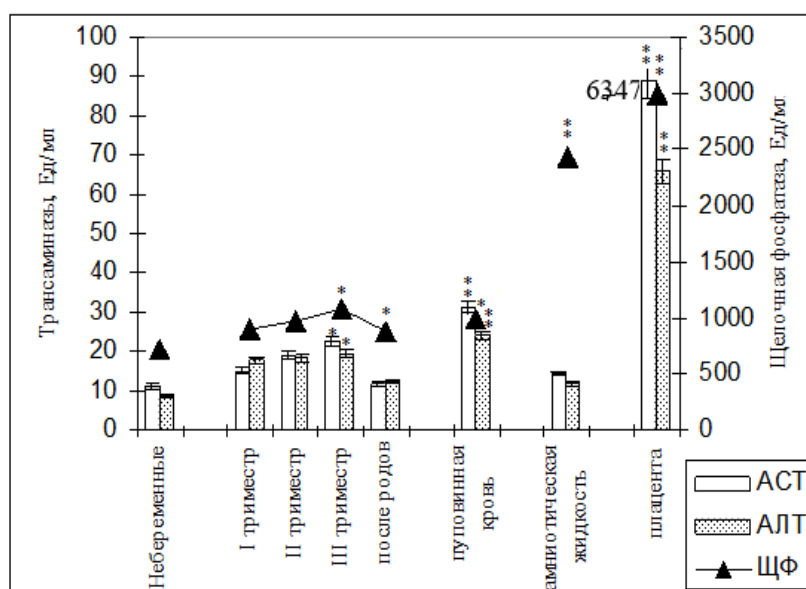


Рис. 27. Активность щелочной фосфатазы и трансаминаз в сыворотке крови у небеременных женщин и беременных с маловесным плодом

(Примечание: значимость различий с показателями контрольной группы:
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

Распределение активности гидролаз в пуповинной крови и амниотической жидкости было следующим: по пепсиногену 1 : 4,8, по амилазе – 1 : 2,5, по липазе – 1 : 1, что указывает на обратные изменения амилалитической активности этих биологических жидкостей.

Таким образом, у беременных с маловесным плодом ферментемия АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы в большей степени обеспечивает карбогидразную активность субстратов.

У беременных с крупным плодом остается постоянной динамика изменения показателей трансаминазной и щелочнофосфатазной активностей в процессе беременности и при родах (рис. 28).

Однако рост активности щелочной фосфатазы больше, чем он отмечался при беременности с нормальной массой тела плода. Между активностями АЛТ и щелочной фосфатазой в сыворотке крови у беременных с крупным плодом выявлена слабая корреляционная связь ($r = +0,25 \pm 0,06$; $p < 0,05$).

Обращает на себя внимание значения коэффициента де Ритиса по триместрам беременности и после родов, которые почти при одинаковом

содержании АСТ и АЛТ всегда выше единицы (1,67; 1,41; 1,26; 1,22), что является показателем адаптации метаболических потоков.

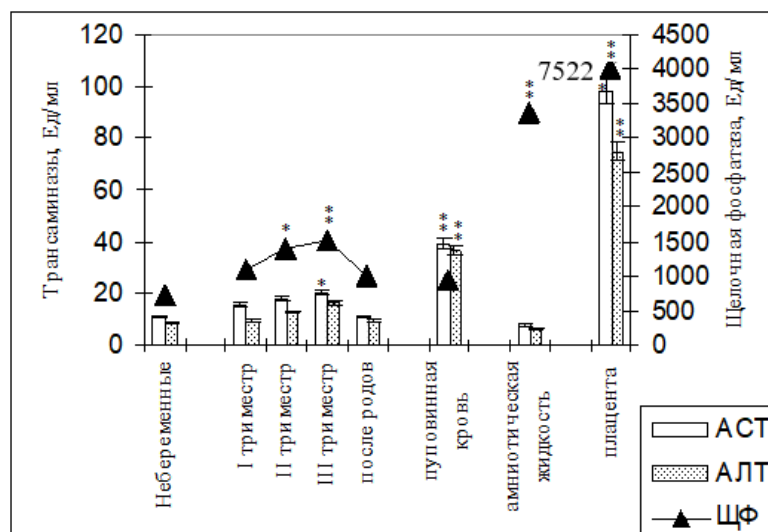


Рис. 28. Активность щелочной фосфатазы и трансаминаз в сыворотке крови у небеременных женщин и беременных с крупным плодом

(Примечание: значимость различий с показателями контрольной группы:
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

Таким образом, плодо-материнские отношения обеспечиваются стабилизацией состояния маточно-плацентарного барьера, определяющегося ферментемией в отношении трансаминаз и щелочной фосфатазы, изменяющих своим уровнем потоки метаболитов, биологически активных веществ, в том числе и пищеварительных гидролаз. В этих условиях развитие плода зависит от поступления нутриентов и их эффективного использования в трофосистемах беременных женщин [53, 74, 119, 120].

При исследовании щелочнофосфатазной активности слюны у женщин в различной массой тела плода было выявлено, что во всех группах на протяжении беременности и в послеродовой период активность фермента превышала показатели контрольной группы (рис. 29).

Наибольшие изменения отмечались в первом триместре беременности. Так, активность щелочной фосфатазы в слюне у женщин с нормальной массой тела плода составляла 334,8% от показателей небеременных женщин,

у беременных с маловесным плодом – 194,8%, у беременных с крупным плодом – 279,4%.

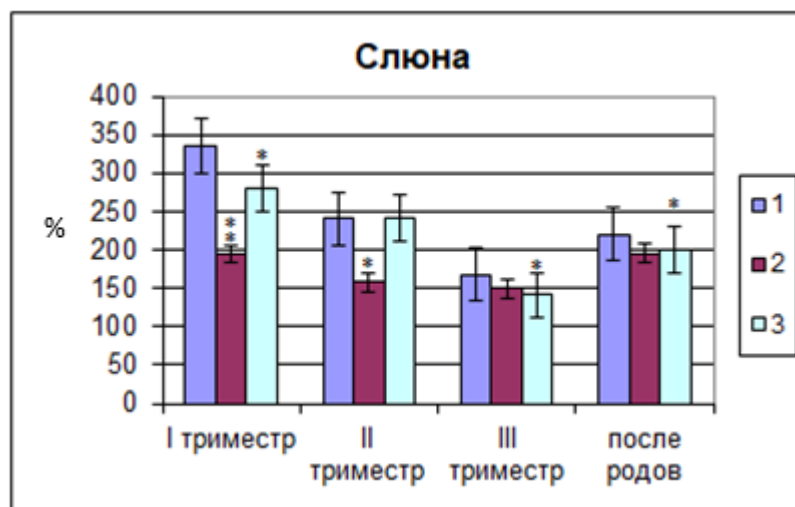


Рис. 29. Щелочнофосфатазная активность слюны у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

Во втором и, особенно, в третьем триместре беременности щелочнофосфатазная активность слюны снижалась во всех исследуемых группах, при этом более существенные изменения активности фермента наблюдались у беременных женщин с крупным плодом. В послеродовой период активность щелочной фосфатазы в слюне увеличивалась по сравнению с концом беременности и становилась в пределах 200% у всех групп исследуемых женщин.

Активность трансаминаз имела разнонаправленные изменения у женщин с различной массой тела плода (рис. 30).

Отличительной особенностью явилось изменение активности АСТ и АЛТ в слюне у беременных женщин с крупным плодом. На протяжении беременности и после родов наблюдалось снижение активности как АСТ, так и АЛТ в слюне, в то время как у беременных с нормальной массой тела плода и маловесном плоде имело место повышение активности фермента на протяжении беременности с ее снижением в послеродовой период.

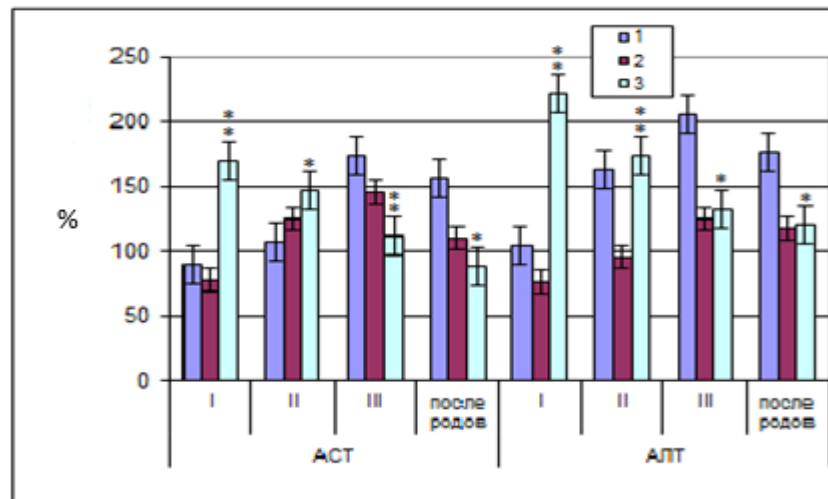


Рис. 30. Трансаминазная активность слюны у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

Имела место корреляционная связь между трансаминазной активностью слюны у женщин с нормальной массой тела плода и маловесным плодом в конце беременности ($r = +0,74 \pm 0,19$; $p < 0,001$).

При исследовании активности щелочной фосфатазы в моче у беременных нами выявлены следующие изменения (рис. 31).

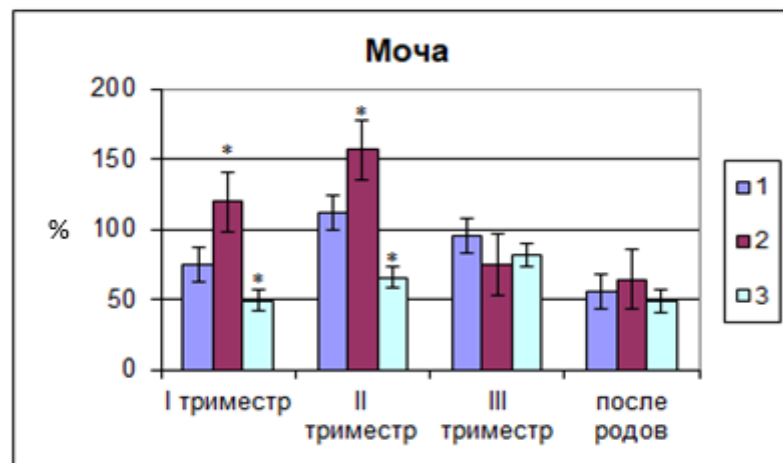


Рис. 31. Активность щелочной фосфатазы в моче у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

Проведенный анализ выявил особенности экскреции фермента с мочой в зависимости от массы тела плода. В первом триместре гестации у женщин с маловесным плодом выделение фермента превышало контрольные значения. В противоположность этому, у беременных с нормальной массой тела плода и с крупным плодом данный показатель был ниже контрольных величин.

Во втором триместре беременности отмечалось повышение активности фермента. При этом у женщин с нормальной массой тела плода и маловесным плодом активность становилась выше контрольных показателей, тогда как у беременных с крупным плодом сохранялась ниже контрольных значений.

Обнаруженные различия свидетельствуют о существовании различных механизмов адаптации ферментного гомеостаза в зависимости от особенностей течения беременности и массы развивающегося плода. Полученные данные подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к оценке функционального состояния организма беременных женщин с различной массой тела плода.

В третьем триместре беременности и в послеродовой период щелочнофосфатазная активность мочи снижалась по сравнению с первым и вторым триместрами, при этом показатели ренального выделения фермента у всех групп женщин были ниже контрольных данных. Так, у беременных с нормальной массой тела плода активность фермента в моче составляла 56%, у беременных с маловесным плодом – 63,8%, у беременных с крупным плодом – 48,8%.

Активность АСТ в моче у женщин показана на рис. 32.

Согласно данным, представленным на рисунке 32, активность АСТ у всех групп, обследуемых на протяжении всей гестации и в послеродовом периоде оставалась ниже контрольных значений, установленных для небеременных женщин. В то же время активность АЛТ в I и II триместрах была снижена по сравнению с контролем, тогда как в III триместре отмечалось её повышение относительно показателей контрольной группы.

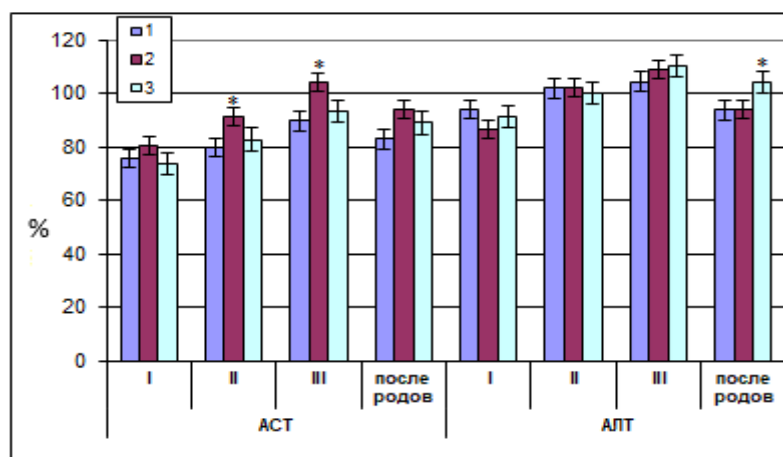


Рис. 32. Трансаминазная активность мочи у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

При этом наибольшие изменения трансаминазной активности мочи по АСТ отмечались у женщин с маловесным плодом, а по АЛТ – с крупным плодом.

Исследования щелочнофосфатазной активности копрофильтрата у исследуемых групп беременных женщин показали низкую активность фермента в кале по сравнению с небеременными (рис. 33).

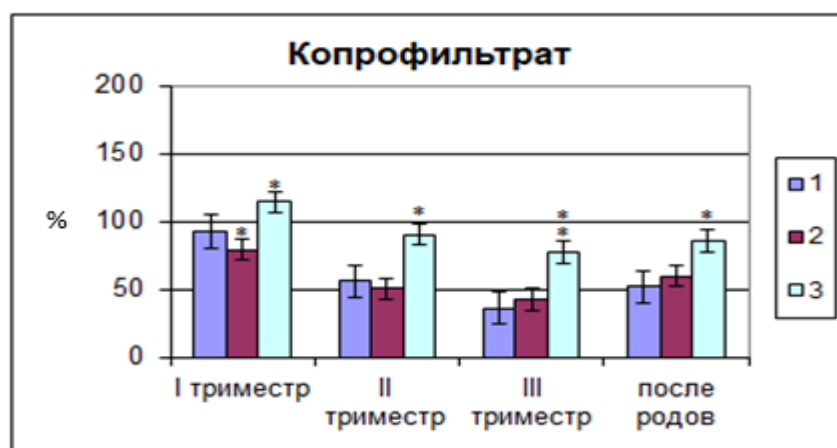


Рис. 33. Активность щелочной фосфатазы в копрофильтрате у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%)

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

На протяжении гестационного периода наблюдалось прогрессирующее уменьшение концентрации фермента в копрофильtrate, при этом после родоразрешения показатели оставались сниженными относительно группы небеременных женщин.

В первом триместре у пациенток с крупным плодом активность щелочной фосфатазы в копрофильtrate незначительно превышала контрольные значения, тогда как во всех других исследуемых группах в течение всей беременности и после родов фиксировались величины, уступающие показателям контрольной группы.

Иная динамическая картина наблюдалась в отношении изменений активности АСТ и АЛТ в копрофильtrate (рис. 34).

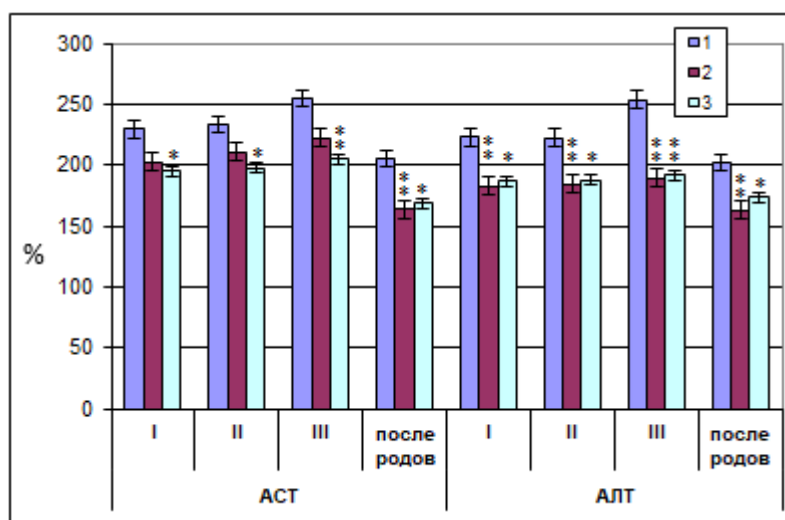


Рис. 34. Трансаминазная активность копрофильtrate у беременных женщин с различной массой тела плода (в % от показателей контрольной группы, принятой за 100%) (Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные с нормальной массой тела плода; 2 – беременные с маловесным плодом; 3 – беременные с крупным плодом)

У всех исследуемых женщин независимо от массы тела плода от начала к концу беременности отмечалось повышение уровня как АСТ, так и АЛТ в кале с последующим их снижением после родов.

Между активностью АСТ и АЛТ в копрофильtrate в послеродовой период выявлена сильная корреляционная связь ($r = +0,78 \pm 0,13$; $p < 0,001$), а

также во втором триместре беременности ($r=+0,84\pm0,16$; $p<0,001$). Кроме того, после родов между активностью АСТ копрофильтрата и активностью АЛТ слюны обнаружена средней силы корреляционная связь ($r=+0,54\pm0,12$; $p<0,001$).

В целом, изменение щелочнофосфатазной активности различных биожидкостей показал, что в процессе беременности наибольшие изменения уровня фермента отмечаются в сыворотке крови и копрофильtrate, менее выраженные изменения имели место в слюне и моче (рис. 35).

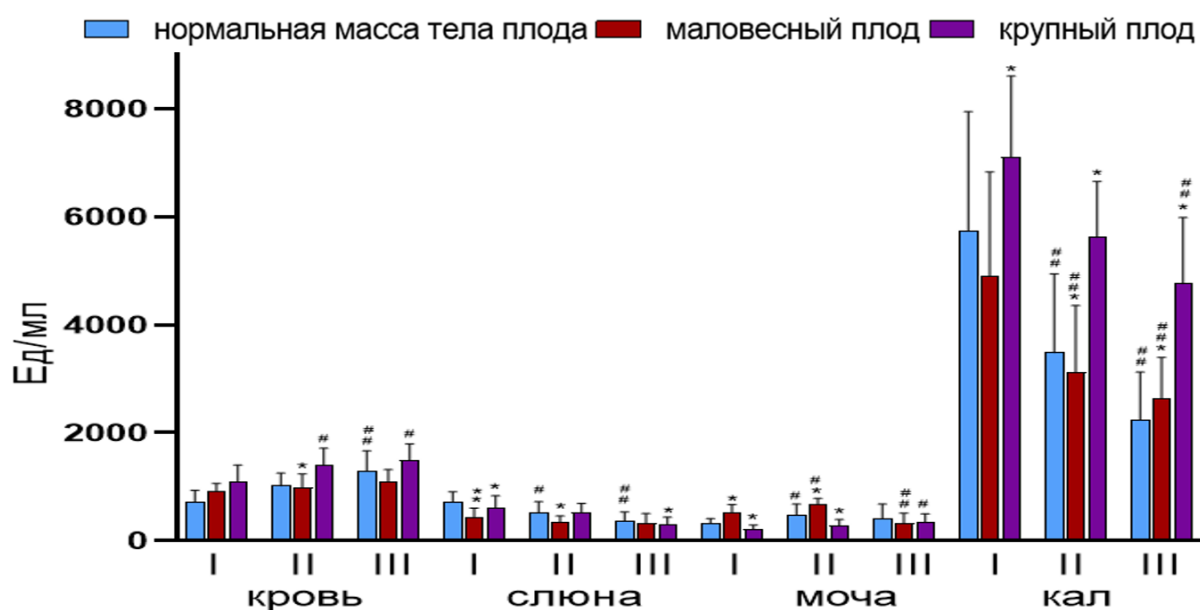


Рис. 35. Изменение активности щелочной фосфатазы в биологических жидкостях у беременных женщин с различной массой тела плода

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p<0,05$; ** - $p<0,001$

значимость различий с показателями у беременных женщин в I триместре: # – $p<0,05$; ## - $p<0,001$

Такой подход к изучению происхождения ферментов (пепсиногена, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы, АСТ, АЛТ) в биологических жидкостях и средах организма беременных женщин показал, что инкретируемые ферменты в процессе беременности из крови мигрируют через цитоплазматические и сложноорганизованные барьеры весьма разнообразными механизмами [53, 55, 62, 74].

Это - экскреция, рекреция, ресекреция, рециркуляция и избирательная (селективная) проницаемость, происходящая в гематоренальном, гематосаливаторном, гематоэнтеральном и в других функционально активных барьерах. Судьба инкретируемых ферментов неодинакова в отношении каждого из них, однако все они участвуют в анаболизме тех веществ, непосредственно связанных с определенным энзимом. На уровень ферментов в крови оказывают влияние их депонирование, деградация, расход на метаболические процессы, особенно в печени [29, 33, 35, 53, 114, 356].

ГЛАВА 5. ФЕРМЕНТЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ АУТОЛИТИЧЕСКОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ ПЛОДА В УСЛОВИЯХ ГЕМАТОТРОФНОГО И АМНИОТРОФНОГО ПИТАНИЯ

5.1. Гидролазы и трансаминазы в гомогенате плаценты.

Развитие плаценты происходит из ткани зародыша – трофоэктодермы бластоцисты, имплантированной в слой эндометрия матки с последующей метаморфозой и реструктуризацией эндометрия и его сосудистой сети. Образовавшиеся в хорионе трофобласта ворсины с артериолами и капиллярами выступают в просвет межворсинчатых пространств, заполненных материнской кровью [38, 44, 156, 157, 343]. Поверхность ворсин состоит из клеток трофобласта (синцитиотрофобласта) с микроворсинками. Таким образом, функциональная часть плаценты образована ворсинками плода и материнской крови, что и организует маточно-плацентарный барьер, в состав которого входят 3 слоя плодных клеток: клетки трофобласта, клетки соединительной ткани плода и эндотелий капилляров плода [155, 178, 226, 229, 230, 241, 247, 276].

Заметим, что эндотелий капилляров материнского организма не входит в число слоев плаценты человека, так как артериальная кровь матери изливается непосредственно в межворсинчатые депо материнской крови, окружающие ворсины.

Функциональная роль плаценты заключается в метаболизме многих веществ, в обмене растворенных веществ, теплообмене между матерью и плодом, в барьерной роли в отношении большинства белковых молекул (кроме минорных – т.е. свободных ферментов) и иммуноглобулинов [47, 102, 185, 194, 200, 222, 243, 287, 295, 309, 311, 341, 348, 349, 362, 370, 378, 380].

Плацента секретирует гормоны (эстрогены и прогестерон), аналоги гормонов гипофиза и гипоталамуса (хорионический гонадотропин человека, плацентарный лактоген, кортикотропинрилизинг-гормон и проопиомеланокортин). Плацентарные гормоны продуцируются плодом

последовательно в первом триместре цитотрофобластами (хорионический гонадотропин необходим для сохранения беременности), позже – синцитиотрофобластами (плацентарный лактоген и другие) [331, 333]. Плацентарный лактоген - основной белковый гормон, большая часть его выделяется в кровоток матери, сходен с гипофизарным гормоном роста, вызывает маммотропное действие, способен усиливать липолиз, повышать уровень глюкозы в материнской крови, увеличивая транспорт глюкозы к плоду [102, 116]. Кроме того, он оказывает анаболическое влияние на плод, высвобождает инсулиноподобный фактор роста, усиливает захват аминокислот плодом, который у него не зависит от соматотропного гормона гипофиза. Выработка плацентарного лактогена пропорциональна росту и весу плода.

Не дискутируется участие инкретируемых пищеварительными железами ферментов в анаболизме плода, в кровь которого они могут трансплацентарно поступать из организма матери, обеспечивая гидролитическую активность пуповинной крови и амниотической жидкости.

Нами проводилось исследование активности гидролаз и трансаминаз в гомогенате плаценты (разведение 1:5), взятой у беременных женщин с нормальной массой тела плода, с маловесным и крупным плодом.

Были выявлены следующие изменения активности пищеварительных ферментов у исследуемых групп женщин в гомогенате плаценты (табл. 19).

Так, как видно из ниже представленной таблицы, гомогенат плаценты обладает более выраженной, чем в других жидкостях, протеолитической активностью при низких значениях pH среды, равной 1,5-2,0, обусловленной содержанием в плаценте пепсиногена.

Пепсиноген в плаценте накапливается, депонируясь из крови материнского организма и расходуясь на метаболические процессы плода. Наибольшая активность пепсиногена гомогената плаценты отмечена у беременных с маловесным плодом ($782,3 \pm 27,2$ тир. ед/мл; $p < 0,05$),

наименьшая ($658,4 \pm 23,4$ тир. ед/мл; $p < 0,001$) – у беременных с крупным плодом.

Таблица 19

Показатели активности пищеварительных ферментов в гомогенате плаценты у беременных с различной массой тела плода

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 10)	Беременные с маловесным плодом (n = 10)	Беременные с крупным плодом (n = 10)
Пепсиноген, тир. ед/мл	$759,0 \pm 25,5$	$782,3 \pm 27,2^*$	$658,4 \pm 23,4^{**}$
Амилаза, ед/мл	$9,2 \pm 0,5$	$9,8 \pm 0,5$	$8,1 \pm 0,4^*$
Липаза, ед/мл	$212,3 \pm 16,4$	$185,1 \pm 12,3^*$	$263,7 \pm 16,8$
Щелочная фосфатаза, ед/мл	$6906,2 \pm 208,1$	$6257,4 \pm 184,4^*$	$7726,2 \pm 216,5^*$

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Амилолитическая активность гомогената плаценты характеризуется относительной стабильностью, демонстрируя сходные показатели у женщин с нормальной массой тела плода и при гипотрофии плода. Вместе с тем, в группе беременных с крупным плодом данный показатель на 1-2 единицы ниже по сравнению с другими группами. Вероятной причиной указанного феномена служат особенности углеводного обмена и транспорта глюкозы и лактата у плода с крупной массой тела.

Статистический анализ выявил достоверную положительную корреляцию между активностью амилазы и пепсиногена в гомогенате плаценты у женщин с физиологической массой плода ($r = +0,81 \pm 0,11$; $p < 0,05$), а также между уровнем амилазы в исследуемом субстрате у беременных с нормальной массой тела при маловесном плоде ($r = +0,63 \pm 0,10$; $p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о согласованности изменений активности исследованных гидролаз в плацентарной ткани и могут отражать особенности метаболической адаптации в системе "мать-плацента-плод" при различной массе тела плода.

Активность липазы в гомогенате плаценты связана с образованием второстепенных субстратов, которые обеспечивают энергетические потребности плода. К ним относятся продукты обмена жиров (триглицериды, жирные кислоты, глицерин, кетокислоты). У беременных женщин с маловесным плодом содержание липазы в гомогенате плаценты ниже ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела плода. Отмечались высокие показатели активности этого фермента в гомогенате плаценты у беременных женщин с крупным плодом ($263,7 \pm 16,8$ ед/мл).

Из литературы известно, что о гидролитической способности в отношении фосфатных связей можно судить по уровню щелочной фосфатазы в плаценте. Кроме этого, данный фермент принимает участие в транспортно-энергетических процессах, которые наиболее выражены в плаценте.

У беременных женщин с нормальной массой тела плода активность щелочной фосфатазы в гомогенате плаценты составляла $6906,2 \pm 208,1$ ед/мл. У беременных женщин с маловесным плодом активность фермента была ниже в 1,1 раза ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела плода, в то время как у женщин с крупным плодом она была выше в 1,1 раза ($p < 0,05$).

Как отмечал П.И. Цапок, между плацентой и развивающейся печенью плода существует функциональная взаимосвязь и по мере эмбриогенеза печень плода берет на себя метаболические реакции плаценты [155].

При исследовании трансаминазной активности гомогената плаценты у групп женщин с различной массой тела плода были выявлены следующие изменения показателей (табл. 20).

Активность АСТ в гомогенате плаценты у женщин с нормальной массой тела плода составляла $62,31 \pm 4,30$ ед/мл. У беременных женщин с

маловесным плодом активность фермента была в 1,5 раза ($p<0,001$) ниже, чем у беременных с нормальной массой тела плода. У беременных с крупным плодом отмечалось увеличение активности АСТ по сравнению со беременными с нормальной массой тела плода в 1,2 раза ($p<0,05$). Выявлена слабая корреляционная связь между активностью АСТ в гомогенате плаценты у женщин с нормальной массой тела плода и женщин с крупным плодом ($r=+0,25\pm 0,08$; $p<0,05$).

Таблица 20

Активность трансаминаз в гомогенате плаценты у беременных женщин с различной массой тела плода

Обследуемая группа	АСТ, ед/мл	АЛТ, ед/мл	АСТ/АЛТ
1. Беременные с нормальной массой тела плода (n = 10)	$62,31 \pm 4,30$	$66,53 \pm 3,72$	$0,94 \pm 0,02$
2. Беременные с маловесным плодом (n = 10)	$41,72 \pm 2,91^{**}$	$62,80 \pm 3,32$	$0,66 \pm 0,01^{**}$
3. Беременные с крупным плодом (n = 10)	$76,21 \pm 4,45^{*}$	$53,98 \pm 2,65$	$1,41 \pm 0,06^{**}$

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p<0,05$; ** - $p<0,001$

В отношении активности АЛТ в данной биожидкости у исследуемых групп женщин выявлена такая же закономерность изменений, как и по АСТ. Отличием явилось снижение активности АЛТ у беременных женщин с крупным плодом (в 1,2 раза по сравнению с беременными женщинами с нормальной массой тела плода).

Показатель коэффициента де Ритиса демонстрировал вариабельность в зависимости от исследуемой группы: у беременных с нормальной массой

тела плода и при гипотрофии плода его значение оставалось ниже 1, тогда как в группе с крупным плодом данный коэффициент превышал единицу.

Полученные результаты подтверждают, что плацента реализует функцию депо для ферментов, поступающих из материнского организма. В последующем эти ферменты утилизируются плодом для осуществления анаболических процессов, а также обеспечения аутолитического пищеварения в системе гематотрофного питания.

5.2. Ферментативная активность амниотической жидкости.

Несмотря на значительную изученность роли амниотической жидкости в развитии плода в физиологических условиях и компенсаторно-адаптационных изменений в системе «Мать – плацента – плод» [6, 7, 122, 123], околоплодная среда, обеспечивающая поддержание гомеостаза плода, продолжает оставаться объектом интенсивного исследования. Особый интерес представляют трофологические аспекты [6, 7, 144, 147], включая проблемы амниотрофного питания и аутолитического пищеварения плода [146, 147], вносящие существенный вклад в нутрициологию.

Образование околоплодных вод осуществляется за счет комплекса процессов: секреции жидкости легкими плода, актов глотания и мочеиспускания плода, внутриоболочечного движения воды из амниотической жидкости в кровь плода и трансоболочечного тока воды в кровь материнского организма [155, 367].

С позиций трофологии, в соответствии с концепцией эволюции системы естественных биотехнологий питания А.М. Уголева, развитие плода на ранних этапах эмбриогенеза, а затем фетального периода, неразрывно связано с поступлением питательных веществ и гидролитических ферментов материнского происхождения через фетоплацентарный барьер [144]. Пищеварительные ферменты, инкретированные в кровь и лимфу беременной женщины, транспортируются в плаценту и амниотическую жидкость, которая представляет собой не только микросреду для плода, но и

питательную среду. Поглощая околоплодные воды, отличающиеся сложным химическим, органическим и клеточным составом, плод использует их в метаболизме, причем белковые, углеводные и липидные полимеры деполимеризуются в желудочно-кишечном тракте плода до мономеров под действием гидролаз, поступивших в амниотическую жидкость из кровотока материнского организма [53, 144, 145, 155].

Биохимический состав амниотической жидкости подробно исследован П.И. Цапоком [155]. Изучение роли пищеварительных ферментов в околоплодной жидкости в широком плане не проводилось, тогда как они обеспечивают амниотрофное питание и аутолитическое пищеварение у плода и оказывают влияние на рост и развитие плода.

В связи с этим, исследование амниотической жидкости представляет особый интерес. Нами выявлено, что в амниотической жидкости протеолитическая активность практически одинакова у всех исследуемых беременных женщин (табл. 21).

Таблица 21

Показатели активности пищеварительных ферментов в амниотической жидкости в группах беременных с различной массой тела плода

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
Пепсиноген, тир. ед/мл	566,4 ± 39,1	584,1 ± 28,3	518,9 ± 24,7*
Амилаза, ед/мл	16,3 ± 0,7	27,7 ± 1,9**	19,7 ± 2,2*
Липаза, ед/мл	228,7 ± 18,4	201,4 ± 15,3*	212,5 ± 12,4
Щелочная фосфатаза, ед/мл	3287,6 ± 174,0	2429,5 ± 288,0*	3284,1 ± 128,6

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

Характеризуя обмен белков (α -фетопроtein, общий белок) по показателям в околоплодных водах, П.И. Цапок отметил снижение их в процессе внутриутробного развития плода (от эмбрионального к плодному) [155], что отражает степень ассимиляции белков растущим плодом и с чем связано снижение уровня аминокислот. К их анаболизму, по нашему мнению, имеет отношение инкретируемый пепсиноген, распределенный в средах организма, в том числе в амниотической жидкости, в системе «Мать – плацента – околоплодная среда – плод». Содержание тирозина, по которому мы судили о протеолитической активности, в период от 7-12, 13-16 и 39-40 неделях беременности в гидролизате околоплодной жидкости увеличивалось, что можно объяснить активностью протеаз, в том числе пепсиназной активностью этой биожидкости.

Ранее было отмечено [155], что свободный билирубин вместе с амниотической жидкостью заглатывается плодом, который затем, всасываясь, поступает в печень плода и через плаценту – к органам матери, экскретируясь из них. Начало этого пути следования характерно и для изученных нами гидролаз, тем более это подтверждено экспериментально с применением радиоактивных меченых ферментов у беременных собак [53].

Амилолитическая активность аквафетальной среды у беременных женщин с нормальной массой тела плода почти вдвое больше, чем в гомогенате плаценты. У беременных с маловесным плодом она превышает таковую у женщин с нормальной массой тела плода в 1,6 раза ($p < 0,001$). Имела место средней силы положительная связь между амилолитической активностью в амниотической жидкости у женщин с маловесным и крупным плодом в конце беременности ($r = +0,52 \pm 0,18$; $p < 0,05$).

Таким образом, входящая в состав амниотической жидкости амилаза может принимать участие в углеводном обмене и в аутолитическом пищеварении плода, обеспечивающим его амниотрофное питание, поставляя глюкозу для анаболизма и энергетических потребностей растущего организма (гликолиз, пентозофосфатный путь обмена углеводов).

Показано, что с прогрессированием срока онтогенеза в околоплодной жидкости снижается концентрация глюкозы и пирувата, содержание лактата не изменяется, вследствие чего увеличивается коэффициент гликолиза. Уменьшение пирувата зависит от усиливающихся анаэробных процессов в фетоплацентарной системе по мере прогрессирования эмбрио- и онтогенеза. Они обеспечивают энергией развивающийся плод, лактат в околоплодной жидкости не изменяется [155, 157].

Амниотическая жидкость обладает и липолитической активностью. Так как показатели ферментативной активности отражают состояние метаболизма и функции органов и тканей, нами была предпринята попытка связать активность липазы в околоплодных водах с состоянием липидного обмена и с участием ее в гидролитических процессах в пищеварительном тракте плода. Это доказывает наличие корреляционной связи между активностью липазы амниотической жидкости у женщин с крупным плодом и уровнем фермента в кале ребенка на первые сутки жизни ($r=+0,52\pm 0,13$; $p<0,05$).

Так, исследование липидов околоплодной жидкости П.И. Цапоком, выявило прогрессирующее увеличение фосфолипидов в процессе беременности, которое резко возросло накануне родов [155]. Была установлена особенность липидного состава околоплодной жидкости, состоящей в том, что количество холестерина почти вдвое превысило уровень эфиров холестерина. Отмечено, что изменения липидного состава околоплодной жидкости отражают биосинтетические процессы, происходящие в липидах сурфактанта, что служит показателем степени развития легких.

По нашему мнению, в этом изменении профиля липидов немаловажное значение имеет липаза, которая поддерживается на одинаковом уровне в амниотической жидкости, независимо от массы тела плода у беременной женщины.

Достаточно выражена щелочнофосфатазная активность амниотической жидкости, хотя она вдвое меньше, чем активность фермента в плаценте и несколько снижается у беременных женщин с маловесным плодом. Щелочная фосфатаза, с одной стороны, поставщик энергии для процессов транспорта, с другой – фермент-участник в формировании костной ткани за счет фосфорно-кальциевого обмена. Кроме того, ее гидролитические функции проявляются в пищеварительном тракте плода, куда она поступает с заглатываемой околоплодной жидкостью. Источником ее в аквафетальной среде может быть и сам плод, его экскременты. Не исключено, что фермент транспортируется через амниотическую оболочку в жидкость, где и проявляет свою активность.

Амниотическая жидкость обладает трансаминазной активностью, отличающейся у групп беременных женщин с различной массой тела плода (табл. 22).

Таблица 22

Активность трансаминаз в амниотической жидкости у групп беременных женщин с различной массой тела плода

Обследуемая группа	АСТ, ед/мл	АЛТ, ед/мл	АСТ/АЛТ
1. Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	17,44 ± 1,92	16,26 ± 1,67	1,07 ± 0,02
2. Беременные с маловесным плодом (n = 34)	14,44 ± 1,91	11,73 ± 1,76	1,23 ± 0,04*
3. Беременные с крупным плодом (n = 32)	10,46 ± 2,39*	8,37 ± 2,31**	1,24 ± 0,04*

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – p<0,05; ** - p<0,001

У беременных с физиологической массой плода уровни ферментов АСТ и АЛТ в амниотической жидкости демонстрировали сопоставимые значения, что определяло величину коэффициента де Ритиса, близкую к единице. При анализе соотношения активностей АСТ и АЛТ в амниотической жидкости в данной группе была выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь ($r = +0,85 \pm 0,14$; $p < 0,01$). В группе женщин с маловесным плодом активность как АСТ, так и АЛТ в указанной биологической среде была снижена в 1,2 и 1,4 раза соответственно по сравнению с группой, характеризующейся нормальной массой плода. Так как активность АСТ была несколько выше, чем АЛТ, то соотношение АСТ/АЛТ выше единицы ($1,23 \pm 0,04$; $p < 0,05$).

У беременных женщин с крупным плодом отмечалось снижение активности АСТ и АЛТ по сравнению с беременными женщинами с нормальной массой тела плода. Так, по АСТ она была ниже в 1,7 раза ($p < 0,05$), а по АЛТ – в 1,9 раза ($p < 0,001$). В связи с низким значением показателя АЛТ ($8,37 \pm 2,31$ ед/мл), соотношение АСТ/АЛТ у исследуемой группы женщин было наибольшим.

Таким образом, околоплодная жидкость, являясь источником питательных веществ, содержит ряд пищеварительных ферментов, имеющих материнское происхождение инкреторного характера и участвующих в гидролитических процессах в желудочно-кишечном тракте плода, заглатывающего воды, и обеспечивает гематотрофное и амниотрофное питание посредством аутолитического пищеварения.

5.3. Пуповинная кровь – источник ферментов гематотрофного питания.

Рост плода не зависит ни от материнских гормонов (гормонов роста, гормонов щитовидной железы и инсулина), ни от гормона роста самого плода, но опосредованно связан с инсулином плода и инсулиноподобным фактором роста, вырабатываемым в тканях и печени плода, а также от

поступления питательных веществ (нутриентов) от матери. Так, рост плода замедляется при снижении маточно-плацентарного кровотока и нарушении развития и функций плаценты [47].

К субстратам, обеспечивающим энергетические потребности плода, относятся глюкоза и лактат, а также триглицериды, жирные кислоты, глицерин, кетокислоты. Глюкоза к плоду поступает в основном через плаценту. Транспорт глюкозы при этом зависит от концентрации ее в плазме крови матери. Глюконеогенез у плода не выражен, выработка глюкозы мала и только перед рождением кортизол индуцирует ферменты глюконеогенеза, а также синтеза и накопления гликогена, превращение его в глюкозу в печени [36]. Основная часть глюкозы, поглощенная из маточно-плацентарной циркуляции, метаболизируется плацентой, но при снижении концентрации у плода она им усиленно транспортируется в плазме плода и поглощается им [157, 166]. В период быстрого роста плода перенос глюкозы через плаценту увеличивается за счет большего проявления ее транспортной способности и градиента концентрации глюкозы в материнском организме и организме плода, которым глюкоза утилизируется для роста. В этом контексте отсутствует участие инкретируемой амилазы в углеводном обмене, на что мы обратили внимание в связи с гомеостазированием фермента.

Что касается поступления аминокислот к плоду, то оно происходит с помощью переносчиков с затратами энергии. В щеточной кайме ворсинок плаценты, которые соприкасаются с материнской кровью, содержатся транспортные белки, энергезирующиеся за счет Na^+ , K^+ -АТФ-азы [47, 125]. Это сравнимо с гидролитическими и резорбтивными функциями сорбированных ферментов на микроворсинках энтероцитов, покрывающих макроворсинки тонкого кишечника при пристеночном, мембранном пищеварении [144]. Благодаря пулу, состоящему из фиксированного на цитоплазматической мембране фермента, субстрата и переносчика (Na^+), обеспечивается быстрый транспорт нутриентов [47, 53]. Часть аминокислот вырабатывается в печени плода (серин и глутамат), которые в меньшей

степени переносятся через плаценту. В этом процессе, по нашему мнению, могут соучаствовать и гидролазы, в частности, протеазы.

При нарушениях обменных процессов через плаценту между материнским и плодным организмами происходит замедление роста плода, т.е. задержка внутриутробного роста, при этом плод меньше гестационного возраста [155]. Причин много, но среди них – недостаточное снабжение нутриентами во время роста, что недостаточно изучено и остается важной отраслью исследований.

Наши данные о значимости гомеостаза пищеварительных гидролаз в системе «Мать – плод - новорожденный» дополняют имеющиеся по этой проблеме сведения.

Пуповинная кровь по сравнению с гомогенатом плаценты и амниотической жидкостью в целом «обеднена» ферментами. Так, пепсиногена в ней в 6-7 раз меньше, чем в плаценте и в 4-5 раз меньше, чем в амниотической жидкости.

У женщин с нормальной массой тела плода пепсиная активность самая низкая: в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с маловесным плодом, в 1,5 раза ($p < 0,05$) – с крупным плодом (табл. 23).

Амилолитическая активность пуповинной крови только у беременных женщин с нормальной массой тела плода была высокой и составляла $35,3 \pm 1,8$ ед/мл. У беременных женщин с маловесным плодом и крупным плодом она снижалась до 10 единиц в мл. Различия между амилолитической активностью пуповинной крови у беременных женщин с нормальной массой тела плода с беременными женщинами с маловесным и крупным плодом были достоверны ($p < 0,001$).

Между содержанием амилазы пуповинной крови и активностью пепсиногена у беременных женщин с нормальной массой тела плода наблюдалась положительная связь средней силы, которая составляла $r = +0,69 \pm 0,13$; $p < 0,001$.

Показатели активности пищеварительных ферментов в пуповинной крови
в группах беременных женщин с различной массой тела плода

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
Пепсиноген, тир. ед/мл	104,1 ± 6,6	121,9 ± 7,1*	134,3 ± 4,8*
Амилаза, ед/мл	35,3 ± 1,8	10,9 ± 0,7**	10,3 ± 2,2**
Липаза, ед/мл	164,9 ± 11,2	190,4 ± 13,4	195,2 ± 14,5
Щелочная фосфатаза, ед/мл	1279,9 ± 85,4	983,7 ± 36,9**	913,0 ± 31,8**

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

В целом, активность амилазы в пуповинной крови больше, чем в гомогенате плаценты, но меньше, чем в амниотической жидкости.

Липолитическая активность пуповинной крови отличалась более низкими показателями, чем в других биожидкостях с наименьшей активностью у беременных женщин с нормальной массой тела плода.

Щелочной фосфатазы в пуповинной крови содержалось сравнительно мало: ниже показателя активности гомогената плаценты в 6-7 раз и амниотической жидкости – в 2-3 раза. Нами выявлена отрицательная корреляционная связь между активностью щелочной фосфатазы в пуповинной крови у женщин с маловесным плодом и уровнем этого фермента в моче ребенка на первые сутки жизни ($r = -0,51 \pm 0,11$; $p < 0,05$).

Трансаминазная активность пуповинной крови у исследуемых групп беременных женщин имела следующие показатели (табл. 24).

Активность трансаминаз в пуповинной крови у беременных женщин с различной массой тела плода

Обследуемая группа	АСТ, ед/мл	АЛТ, ед/мл	АСТ/АЛТ
1. Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	41,26 ± 3,09	39,73 ± 3,46	1,04 ± 0,02
2. Беременные с маловесным плодом (n = 34)	31,30 ± 3,38*	24,18 ± 2,81**	1,29 ± 0,04*
3. Беременные с крупным плодом (n = 32)	41,54 ± 3,10	38,57 ± 2,99	1,08 ± 0,02

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

У беременных женщин с нормальной массой тела плода и у беременных с крупным плодом наблюдались наибольшие показатели АСТ и АЛТ в пуповинной крови. У беременных женщин с маловесным плодом активность АСТ была ниже в 1,3 раза ($p < 0,05$), а АЛТ – в 1,6 раза ($p < 0,001$) по сравнению с беременными с нормальной массой тела плода.

Прослеживалась сильная связь между активностью АСТ и АЛТ в пуповинной крови у женщин с нормальной массой тела плода ($r = +0,86 \pm 0,15$; $p < 0,001$) и средняя связь у женщин с маловесным плодом ($r = +0,53 \pm 0,12$; $p < 0,001$).

Значения коэффициента де Ритиса во всех наблюдаемых группах превышали единицу, при этом максимальный показатель был зарегистрирован у беременных с маловесным плодом ($1,29 \pm 0,04$).

Проведенное сравнительное исследование ферментативной активности в различных биологических средах (амниотическая жидкость, гомогенат плаценты, пуповинная кровь) выявило, что амниотическая жидкость и

пуповинная кровь характеризуются наибольшей ферментативной активностью. Важно отметить, что экстракт плаценты даже с учетом пятикратного разведения гомогената (табл. 25) содержит значительное количество гидролаз.

Таблица 25

Гидролазы амниотической жидкости, плаценты и пуповинной крови

Ферментативная активность	Амниотическая жидкость	Гомогенат плаценты (1 : 5)	Пуповинная кровь
Общая протеолитическая, тир.ед/мл	570,7 ± 24,6	757,7 ± 36,4**	111,8 ± 6,9**
Амилолитическая, ед/мл	21,3±1,4	9,4±0,5**	17,9±1,5*
Липолитическая, ед/мл	228,1±17,8	222,4±15,8	123,7±10,5*
Щелочнофосфатазная, ед/мл	2864,3 ± 98,5	7081,7 ± 204,3**	1079,9 ± 48,2*

Примечание: достоверность различий с показателями амниотической жидкости: * – $p<0,05$; ** - $p<0,001$

Как следует из табличных данных, амилолитическая активность плацентарного экстракта в 2,3 раза ($p<0,001$) превосходит данный параметр в пуповинной крови и в 1,2 раза ($p<0,05$) — в гомогенате плаценты. Суммарная протеолитическая и липолитическая активность значительно выше в экстракте плаценты и амниотической жидкости, чем в пуповинной крови, что может быть обусловлено концентрационной функцией плаценты и амниона.

Наибольшая активность щелочной фосфатазы регистрировалась в плацентарном экстракте, тогда как в амниотической жидкости и пуповинной

крови содержание данного фермента было сопоставимо с его уровнем в плазме крови матери на поздних сроках гестации.

Следовательно, пуповинная кровь выполняет транспортную функцию, обеспечивая перенос ферментов от плаценты к плоду через венозную систему. Этим объясняется различие в концентрациях гидролаз и трансаминаз между плацентой и пуповинной кровью, что способствует поддержанию гомеостаза и осуществлению гематотрофного питания плода.

5.4. Гидролитическая и трансаминазная активности мочи и копрофильтрата у детей на первые и пятые сутки жизни.

Нами проводилось исследование активности пищеварительных ферментов в моче у новорожденных детей на первые и пятые сутки жизни. Эту активность обеспечивают такие ферменты, как пепсиноген, амилаза, липаза и щелочная фосфатаза – гидролазы организма новорожденного ребенка, так как обнаруживаются в возрастающей концентрации. Однако исключить их материнское происхождение, с учетом неразвитой секреции собственных ферментов, не представляется возможным, хотя синтез их в клетках происходит, а экзосекреция снижена при достаточной эндосекреции подобно гормонам [74, 79, 144, 147].

В литературе имеются данные о том, что существуют фермент-гормональные и гормонально-ферментные соотношения в экскреции ферментов в секреторных клетках [144].

Наряду с ранним метаболическим (пищевым) программированием ферментных систем пищеварительных и непищеварительных органов, зависящим от питания матери [133, 134], мы выдвигаем версию о программировании метаболизма веществ ранним (материнским) ферментным гомеостазисом с его механизмами и путями поддержания за счет инкреции гидролаз, их участия в анаболизации аминокислот в системе «Мать-плод» и роли ферментов в индукции их синтеза в glanduloцитах.

Видоизмененная молекула ферментов индуцирует синтез измененного фермента секреторной клетки. Так как младенец трофологически остается связанным с материнским организмом (грудное вскармливание), то возможно попадание ферментов в кровь, содержащихся в молозиве и грудном молоке за счет всасывания в кишечнике, а затем и в мочу ребенка.

При исследовании активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в моче у ребенка на первые и пятые сутки были выявлены следующие изменения (табл. 26).

Таблица 26

Активность пищеварительных ферментов и трансаминаз в моче у детей на первые сутки после родов

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
Пепсиноген, тир. ед/мл	21,01 ±0,61	19,74 ±0,27	27,05 ±1,82**
Амилаза, ед/мл	7,36 ±0,37	6,92 ±0,23	11,57 ±2,19*
Липаза, ед/мл	23,72 ±0,28	23,30 ±0,39	27,2 ± 1,81*
Щелочная фосфатаза, ед/мл	259,13 ±9,0	271,4 ±6,3	414,8 ±11,1*
5.АСТ (ед/мл)	5,66 ± 0,42	5,30 ± 0,56	8,67 ±2,30**
6.АЛТ (ед/мл)	4,89 ± 0,20	4,93 ± 0,32	7,49 ± 2,30**
7. АСТ/АЛТ	1,15 ±0,03	1,07 ±0,02	1,16 ±0,03

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

На первые сутки после родов в моче у ребенка отмечалась низкая активность амилазы у женщин с нормальной массой тела плода и при маловесном плоде. У женщин с крупным плодом, активность фермента была почти вдвое выше ($p < 0,001$), чем у женщин с нормальной массой тела плода.

Аналогичная тенденция была выявлена при анализе протеолитической и липолитической активностей мочи новорожденных в первые 24 часа жизни. Наибольшие показатели активности пепсиногена и липазы в моче были зарегистрированы у новорожденных от матерей с макросомией плода. В среднем, активность пепсиногена у исследуемой группы составляла $27,05 \pm 1,82$ тир. ед/мл, активность липазы – $27,2 \pm 1,81$ ед/мл.

При исследовании активности липазы в моче ребенка на первые и пятые сутки жизни выявлена средней силы положительная корреляционная связь у женщин с маловесным плодом ($r = +0,52 \pm 0,11$; $p < 0,001$).

Щелочнофосфатазная активность мочи на первые сутки жизни ребенка была выше по сравнению с активностью других ферментов (пепсиногена, амилазы и липазы). У женщин с нормальной массой тела плода активность щелочной фосфатазы в моче у детей на первые сутки после родов составляла $259,13 \pm 9,0$ ед/мл. У женщин с маловесным плодом активность фермента была почти такой же, как и у женщин с нормальной массой тела плода, а у женщин с крупным плодом она была в 1,6 раза ($p < 0,05$) выше, чем у женщин с нормальной массой тела плода.

Во всех исследуемых группах отмечалась более высокая активность АСТ в моче у ребенка на первые сутки жизни по сравнению с активностью АЛТ, поэтому коэффициент де Ритиса был выше единицы.

На пятые сутки жизни в моче у новорожденных детей наблюдались изменения активности гидролаз и трансаминах по сравнению с первыми сутками жизни (табл. 27).

Так, на пятые сутки жизни во всех исследуемых группах детей в моче повышалась активность амилазы и пепсиногена, но при этом снижалась активность липазы и щелочной фосфатазы.

Наибольшая активность гидролаз (пепсиногена, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы) в моче отмечалась у детей, родившихся от женщин с крупным плодом.

Активность гидролаз и трансаминаз в моче у детей на пятые сутки
после родов

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
Пепсиноген, тир. ед/мл	41,59 ±1,05	44,44 ±0,93	47,54 ±1,33*
Амилаза, ед/мл	14,17 ±0,38	13,51 ±0,21	14,39 ±2,13
Липаза, ед/мл	16,5 ±0,29	18,32 ±0,16*	20,91 ±1,96*
Щелочная фосфатаза, ед/мл	157,76 ±7,1	182,2 ±5,3*	228,1 ±8,3**
5.АСТ (ед/мл)	5,22 ± 0,28	5,05 ± 0,38	8,08 ±2,30**
6.АЛТ (ед/мл)	4,68 ± 0,15	4,68 ± 0,23	6,95 ± 2,30*
7. АСТ/АЛТ	1,12 ±0,03	1,08 ±0,02	1,17 ±0,03

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Трансаминазная активность мочи у новорожденных детей практически не изменялась по сравнению с первыми сутками жизни и имела такую же динамику у женщин с различной массой тела плода: наименьшие показатели коэффициента де Ритиса – у детей, родившихся от матерей с маловесным плодом ($1,08 \pm 0,02$), наибольшие – у детей, родившихся от матерей с крупным плодом ($1,17 \pm 0,03$).

Отмечается положительная корреляционная связь средней силы между содержанием АСТ и АЛТ в моче ребенка на первые сутки жизни, родившихся от матерей с маловесным плодом ($r = +0,67 \pm 0,15$; $p < 0,001$).

При сравнительном анализе гидролитической активности мочи у женщин в конце беременности и их детей отмечались нестабильные

показатели выделения ферментов почками у исследуемых женщин, зависящие от массы тела плода, в то время как у новорожденных они стабилизировались (табл. 28).

Таблица 28

Активность гидролаз и трансаминаз в моче у женщин в третьем триместре беременности с различной массой тела плода

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
Пепсиноген, тир. ед/мл	9650,1 ±131,1	10422,1 ±258,8*	7270,8 ±277,7*
Амилаза, ед/мл	67,2 ±4,9	36,2 ±3,1**	71,6 ±4,5
Липаза, ед/мл	41,8 ±1,9	64,5 ±2,2*	69,3 ±2,5**
Щелочная фосфатаза, ед/мл	410,9 ±29,6	320,4 ±19,1*	350,3 ±22,7*

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Таким образом, с увеличением сроков жизни ребенка в моче происходит повышение активности пепсиногена и амилазы, но снижение – липазы и щелочной фосфатазы.

Отличием является повышение протеолитической активности мочи у детей, родившихся от матерей с крупным плодом, на пятые сутки после родов по сравнению с первыми сутками жизни, что, возможно, связано у них с интенсификацией белкового обмена.

Проведенный анализ копрофильтрата в первые сутки и фекалий на пятые сутки жизни показал выраженную ферментативную активность у всех исследуемых групп новорожденных. К пятым суткам наблюдается снижение активности по пепсиногену и щелочной фосфатазе, стабильное сохранение

липазной активности при одновременном увеличении амилалитической активности (табл. 29).

Таблица 29

Активность гидролаз и трансаминаз в копрофильtrate у детей на первые сутки после родов

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
Пепсиноген, тир. ед/мл	219,5 ± 8,5	169,2 ± 4,5*	235,8 ± 6,9*
Амилаза, ед/мл	11,26 ± 1,47	17,12 ± 1,17*	9,35 ± 2,30
Липаза, ед/мл	189,8 ± 11,3	181,5 ± 9,1	175,8 ± 6,3
Щелочная фосфатаза, ед/мл	17284,8 ± 601,3	15883,6 ± 795,9*	14181,3 ± 775,5**
5. АСТ (ед/мл)	5,54 ± 0,44	4,93 ± 0,32*	7,09 ± 2,30**
6. АЛТ (ед/мл)	5,77 ± 0,69	5,42 ± 0,54*	7,58 ± 2,30**
7. АСТ/АЛТ	0,96 ± 0,02	0,91 ± 0,01	0,93 ± 0,01

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

Наибольшие значения протеолитической активности мекония в первые и пятые сутки регистрировались у новорожденных от матерей с крупным плодом. Амилалитическая активность копрофильtrate в первые сутки была максимальной у детей от матерей с маловесным плодом, тогда как на пятые сутки - у младенцев от матерей с нормальными показателями массы плода. Активность щелочной фосфатазы в первые сутки достигала максимума у детей от матерей с нормальной массой плода, а на пятые сутки - у новорожденных от матерей с крупным плодом.

Установлена корреляционная связь средней степени между уровнем щелочной фосфатазы в копрофильtrate новорожденных в первые и пятые сутки жизни в группе женщин с гипотрофией плода ($r=+0,57\pm 0,13$; $p<0,05$).

Липолитическая активность мекония у всех обследованных новорожденных демонстрировала однородные показатели, не обнаруживавшие зависимости от массы тела плода. Данное явление может быть объяснено особенностями липидного обмена у новорожденных, характеризующегося как "метаболизм младенческого типа" [68, 69].

Если гидролазы у исследуемых групп детей имеют разнонаправленный характер изменения активности, то трансаминазы не меняют свою активность в периоды после родов ребенка. Имела место положительная связь средней силы между содержанием АСТ и АЛТ в копрофильtrate ребенка на первые сутки жизни, рожденных от матерей с маловесным плодом ($r=+0,57\pm 0,13$; $p<0,05$).

Выделение пепсиногена с калом на пятые сутки жизни ребенка уменьшается, в то время как в составе мочи – увеличивается (табл. 30).

Возможно, что изменение протеолитической активности кала связано с симбионтным пищеварением, влиянием сапрофитов, заселенных в кишечнике ребенка в этот период жизни, на пепсиназную активность.

Рост щелочнофосфатазной активности в этот период жизни ребенка связан с наибольшей всасывательной способностью кишечника со значительными затратами энергии организмом.

Увеличение активности амилазы в копрофильtrate у детей на пятые сутки жизни по-видимому связано с участием кишечника в гидролитических и транспортных процессах, а также в увеличении активности амилазы, сорбированной на мембранах.

При исследовании трансаминаз (АСТ и АЛТ) в копрофильtrate ребенка на пятые сутки жизни у женщин с маловесным плодом обнаружена положительная корреляционная связь средней силы, которая составила $r=+0,54\pm 0,11$; $p<0,05$.

Активность гидролаз и трансаминаз в копрофильtrate у детей на пятые
сутки после родов

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
Пепсиноген, тир. ед/мл	90,2 ±1,9	81,3 ±1,8*	122,1 ±3,5*
Амилаза, ед/мл	51,68 ±4,51	41,75 ±5,18*	41,01 ±1,88*
Липаза, ед/мл	155,7 ±11,3	163,1 ±7,2	164,8 ±5,3*
Щелочная фосфатаза, ед/мл	9790,2 ±619,9	8713,0 ±866,9	10621,8 ±434,2*
5.АСТ (ед/мл)	5,88 ± 0,61	5,41 ± 0,48*	7,65 ±2,32**
6.АЛТ (ед/мл)	5,83 ± 0,45	5,79 ± 0,63	7,98 ± 2,38**
7. АСТ/АЛТ	1,01 ±0,02	0,93 ±0,01*	0,96 ±0,01

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

У детей на первые сутки в копрофильtrate наблюдалось многократное увеличение протеолитической активности первородного кала по сравнению с таковой активностью у матерей в конце беременности (табл. 31).

Это обусловлено выведением излишков пепсиногена из организма новорожденных. В копрофильtrate детей на пятые сутки жизни вдвое снижалась активность фермента: включались механизмы, сберегающие его в кишечнике для достаточного протеолиза белков и казеина грудного молока.

Что касается амилолитической активности копрофильtrата, то динамика ее изменений у матерей и их детей отличалась более низкими показателями в период новорожденности и увеличением до величин материнского копрофильtrата на пятые сутки жизни. Видимо, между протеолитической и

амилолитической активностями существуют обратные взаимоотношения, что отражает конкурентность между пепсиногеном и амилазой.

Таблица 31

Активность гидролаз и трансаминаз в копрофильtrate у женщин в третьем триместре беременности с различной массой тела плода

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
Пепсиноген, тир. ед/мл	153,8 ±5,8	174,7 ±9,2	110,3 ±3,3*
Амилаза, ед/мл	44,4 ±3,0	35,2 ±2,4*	56,8 ±2,4*
Липаза, ед/мл	344,4 ±17,2	475,3 ±21,8*	360,7 ±18,0
Щелочная фосфатаза, ед/мл	2236,6 ±98,2	2640,0 ±115,4	4806,4 ±217,8**

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Липолитическая активность копрофильtrата несколько меньше у детей, особенно на пятые сутки жизни, по сравнению с выделением липазы в составе кала материнского организма.

Особую значимость имеют показатели щелочнофосфатазной активности первородного кала и копрофильtrата детей на пятые сутки жизни после родов. Копрофильtrat первородного кала обладал активностью почти на порядок выше, чем копрофильtrat матери в конце беременности, и оставался в 5-6 раз выше ($p < 0,001$) на пятые сутки внеутробной жизни ребенка. Это можно объяснить интенсивностью включения печени в метаболические процессы и выделением ею ферментов в составе желчи у новорожденных.

Таким образом, желудочно-кишечный тракт новорожденных детей отражает состояние гомеостаза ферментов пищеварительных желез, что подтверждается показателями их активности в копрофильtrате. Наблюдается

однонаправленная динамика изменений протеолитической, липолитической и щелочнофосфатазной активности копрофильтрата, проявляющаяся снижением показателей на пятые сутки жизни у новорожденных. В противоположность этому, амилолитическая активность мекония, изначально уступающая аналогичным показателям в копрофильтрате женщин в конце беременности, возрастает на пятые сутки жизни ребенка, достигая уровня активности копрофильтрата матери.

Следовательно, распределение инкретируемых гидролаз (пепсиногена, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы) в системе «Мать – плацента – околоплодные воды – плод – новорожденный» характеризуется дифференцированностью и зависит как от функционального состояния плода, его развития и роста, так и от функциональной специализации ферментов, особенностей их гомеостаза и участия в процессах анаболизма.

ГЛАВА 6. ФЕРМЕНТЫ АУТОЛИТИЧЕСКОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ ПРИ ЛАКТОТРОФНОМ ПИТАНИИ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Гематотрофное питание эмбриона, амниотрофное питание плода и лактотрофное питание грудного ребенка обслуживается аутолитическим пищеварением с участием в гидролизе и усвоении нутриентов – материнских ферментов инкреторного происхождения.

Н.М. Тимофеевой с сотрудниками [133, 134] в лаборатории А.М. Уголева разрабатывается проблема, заключающаяся в экспериментальном изучении влияния компонентов пищи в организме матери на развитие потомства на протяжении беременности и в период лактации. Все эти факторы влияют на состояние здоровья потомства как в раннем постнатальном периоде, так и во взрослой жизни человека и в последующих поколениях [135, 269]. Это обозначено как раннее метаболическое (пищевое) программирование на фоне реализации генетической программы, включающей в себя множество взаимосвязанных и взаимовлияющих процессов в органах и тканях организма, в том числе и гомеостаз ферментов. Еще до рождения и в ранние сроки после него формируются основные структурные и функциональные характеристики дефинитивных органов и систем, связанных с проблемами сбалансированного питания. На всех уровнях организации жизненные процессы связаны с расходом энергии и поступлением извне новых пищевых субстратов, обеспечивающих энергетические и пластические потребности биологических систем, в том числе системы «Мать - плод», где плод является потребителем питательных веществ и продуктов их распада.

Согласно А.М. Уголеву, в этом процессе особая роль принадлежит белкам [144]. Доказано влияние недостаточного содержания белка в пище у матери во время беременности или лактации на последующий рост и размеры, функции различных органов плодов и детей в раннем и позднем онтогенезе [269]. Однако вопросы молекулярных механизмов материнского

метаболического (пищевого) программирования у потомства подняты относительно недавно Н.М. Тимофеевой [134, 135], в работах А.М. Уголева по адаптационно-компенсаторным процессам на примере мембранного гидролиза и транспорта в связи с теорией адекватного питания и трофологией с акцентом на систему «Мать - плод» [144, 145, 147].

6.1. Пепсиноген и пепсиназная активность молозива и грудного молока.

В период внутриутробного развития питание плода происходит посредством поступления нутриентов и биологически активных компонентов с материнской кровью с учетом проницаемости маточно-плацентарного и амниотического барьеров. В ранний постнатальный период связь с материнским организмом поддерживается через лактотрофный тип питания, осуществляемый посредством молозива и грудного молока. Биологические жидкости (молозиво, грудное молоко, амниотическая жидкость) формируются в результате секреторно-рекреторных трансформаций плазмы крови роженицы, происходящих в молочной железе [6, 7, 324, 338, 339, 340].

Согласно данным Н.Ф. Камакина, особый научный интерес представляют ферменты, инкретируемые пищеварительными железами, которые обеспечивают процессы аутолитического расщепления нутриентов, содержащихся в молозиве и грудном молоке [53].

Как отмечает Е.М. Фатеева, молозиво и грудное молоко служат crucial источниками питательных веществ. Их компонентный состав существенно дифференцирован от других биологических жидкостей [148, 149].

Материнское молоко по своему составу соответствует всем требованиям и особенностям питания новорожденного [6, 7, 68, 69], является основным продуктом питания для детей до одного года жизни. В состав материнского молока лактирующей женщины входят легкоусвояемые белки с оптимальным количеством, потребность которых высока у растущего организма, жиры с незаменимыми жирными кислотами, углеводы, витамины,

минеральные вещества. Кроме того, в материнском молоке имеются готовые антитела к различным антигенам, а также гидролитические ферменты, особенно липаза, протеаза, амилаза, щелочная фосфатаза, способствующие аутолитическому пищеварению [69, 151].

И.Я. Конь относит женское молоко к «живым структурам», благодаря наличию в нем не только значительного числа химических соединений, но и функционально активных клеток, а также высокоактивных ферментов [68, 69]. Среди них особое значение в аутолитическом пищеварении при незавершившейся стадии секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта и собственного пищеварения у новорожденного выполняют гидролазы пищеварительных желез [70, 82]. Содержащиеся в грудном молоке гормоны общего действия и регуляторные гастроинтестинальные пептиды способны ускорить рост и развитие созревающего пищеварительного аппарата [59, 61, 103].

Если происхождение гормонов в грудном молоке окончательно не выяснено, то рекреторная природа пепсиногена, амилазы и липазы считается доказанной [298].

Нами выявлено, что ферментный состав грудного молока в первые сутки после родов – «молозиво» отличается у женщин с различной массой тела плода (табл. 32).

Так, наибольшая протеолитическая активность молозива ($\text{pH}=1,5\text{--}2,0$) выявлена у женщин с крупным плодом ($699,5 \pm 16,5$ тир. ед/мл), а наименьшая – у женщин с маловесным плодом ($530,1 \pm 11,6$ тир. ед/мл).

Наблюдалась сходная динамика изменений активности пепсиногена в грудном молоке женщин на пятые сутки лактационного периода. При этом грудное молоко на пятые сутки демонстрировало снижение показателей протеолитической активности по сравнению с молоком первых суток лактации.

У беременных женщин с нормальной массой тела плода, а также у беременных с маловесным плодом активность пепсиногена в грудном молоке

на пятые сутки снижалась в 4 раза ($p < 0,001$), у беременных с крупным плодом – в 2 раза ($p < 0,05$).

Таблица 32

Протеолитическая активность молозива и грудного молока (тир. ед/мл) у женщин с различной массой тела плода

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
1. Первые сутки после родов	609,4 ± 16,1	530,1 ± 11,6*	699,5 ± 16,5
2. Пятые сутки после родов	152,9 ± 6,7	124,2 ± 4,8*	335,1 ± 7,9**

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Нами выявлена отрицательная корреляционная связь между активностью пепсиногена и амилазы в молозиве у женщин с маловесным плодом ($r = -0,67 \pm 0,15$; $p < 0,001$).

Известно, что пепсин(оген) обладает как гидролитическим, так и молокоствораживающим действием подобно действию реннина. Створаживание молока является первым этапом действия протеаз с последующим распадом казеина и других многообразных белков молока [68, 69]. Казеины молока обладают анаболическим действием с усилением белоксинтезирующей функции печени. Этот эффект связан с активными опиоподобными пептидами, образующимися при его протеолизе [119, 120], при этом β -казоморфин обладает инсулиноподобными свойствами с соматотропным эффектом. Алиментарные свойства казеинов адаптированы к особенностям желудочно-кишечного тракта в период новорожденности. К-казеин обладает действием на ЦНС с целью регуляции потребления молока.

В процессе протеолиза казеина и других белков молока в пищеварительном тракте новорожденного участвуют ферменты-протеазы самого молока матери при его формировании молочными железами. Пепсиноген в наибольших количествах присутствует в молозиве, что и способствует эффективному гидролизу белковых веществ молока у ребенка.

6.2. Амилаза в молозивно-лактотрофном питании новорожденного.

Специфичен углеводный состав женского молока, для которого характерно многократное повышение моносахаридов, а также наличие фруктозы, которой нет в коровьем молоке. Фруктоза регулирует биологическое действие молока за счет изменения микробного биоценоза толстой кишки и исключает функциональные расстройства [119, 120].

Метаболической основой онтогенетической ферментемии является различная потребность детского организма в углеводах, хотя собственная амилаза в желудочно-кишечном тракте у детей появляется на 3-4 месяце жизни [68, 69]. Помимо гидролитической функции, амилаза материнского молока выполняет транспортные, резорбтивные (формирование транспортного пула: фермент-субстрат-переносчик) функции в кишечнике и участвует в анаболизме глюкозы.

Молозиво, молоко и кровь новорожденных из-за высокой проницаемости кишечного барьера представляют единую регуляторную систему не только гормональных, но и ферментных сигналов для регуляции метаболизма ребенка [53, 55].

Нами проводилось исследование активности амилазы в молозиве и грудном молоке у женщин с различной массой тела плода (табл. 33).

Так, у женщин с нормальной массой тела плода активность амилазы в молозиве составляла $401,3 \pm 83,7$ ед/мл. У женщин с маловесным плодом содержание фермента было выше в 1,3 раза ($p < 0,05$), а у женщин с крупным плодом ниже в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела плода.

Амилолитическая активность молозива и грудного молока (ед/мл) у женщин с различной массой тела плода

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
1.Первые сутки после родов	401,3 ± 83,7	511,8 ± 94,9*	279,4 ± 14,5*
2. Пятые сутки после родов	215,3 ± 11,9	267,8 ± 29,3*	227,3 ± 11,3

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Установлена корреляционная связь средней силы между амилолитической активностью молозива у женщин с нормальной массой тела плода и женщин с крупным плодом ($r = +0,51 \pm 0,11$; $p < 0,001$).

На пятые сутки послеродового периода активность амилазы в грудном молоке снижалась во всех исследуемых группах, достигая минимальных значений у женщин с нормальной массой тела плода.

Имела место положительная корреляционная связь между амилолитической активностью грудного молока на пятые сутки жизни у женщин с различной массой тела плода. Так, наблюдалась связь между уровнем фермента у женщин с нормальной массой тела плода и маловесным плодом ($r = +0,62 \pm 0,13$; $p < 0,001$), у женщин с маловесным плодом и крупным плодом ($r = +0,47 \pm 0,12$; $p < 0,001$).

Отмечены конкурентные отношения между протеолитической и амилолитической активностью молозива и грудного молока, заключающиеся в большем содержании пепсиногена в них. Небольшие количества амилазы в материнском молоке соответствуют тем гидролитическим процессам, которые происходят у младенцев в отношении углеводов, в частности –

лактозы, при отсутствии крахмала, клетчатки и крупноцепочных углеводов. В связи с этим назначение амилазы в секрете молочных желез состоит в иных ее функциональных свойствах (всасывание мономеров и их усвоение) в организме новорожденного ребенка.

6.3. Липолитическая активность секрета молочных желез женщин.

Метаболизм младенцев основан на преимущественном использовании липидов, окисление которых характеризуется более высоким калорическим эквивалентом (9 ккал/г), чем окисление углеводов и белков (4 ккал/г).

В.М. Дильман связывает «липидный» тип метаболизма с необходимой клеточной пролиферацией и построением цитомембран, важным компонентом которых служат липиды. Однако с другой точки зрения, эта гипотеза недостаточно убедительна и проблема «липидного» сдвига метаболизма новорожденного ребенка требует дальнейшего изучения [68, 69].

Следует учитывать «шунтирование» незрелых ферментных систем для усвоения значительных количеств липидов в составе молока в организме младенца в условиях низкой активности панкреатической липазы. Взамен ее имеется лингвальная (слюннотеловая) и желудочная липазы [78, 82], а также липаза женского молока [68, 69, 248].

При исследовании активности липазы в молозиве и грудном молоке у женщин с различной массой тела плода были выявлены следующие изменения (табл. 34).

Так, на первые сутки жизни молозиво у женщин с нормальной массой тела плода содержит наибольшее количество липазы по сравнению с показателями женщин с маловесным и крупным плодом.

На пятые сутки после родов наблюдается снижение активности липолитической активности грудного молока у всех женщин, с сохранением динамики изменений молозива (наименьшие показатели активности фермента у женщин с крупным плодом).

Липолитическая активность молозива и грудного молока (ед/мл) у женщин с различной массой тела плода

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
1.Первые сутки после родов	634,1 ± 12,2	523,2 ± 8,2*	403,5 ± 7,3**
2. Пятые сутки после родов	222,2 ± 10,1	285,4 ± 6,1*	179,2 ± 4,0*

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Между содержанием липазы в молозиве и грудном молоке на пятые сутки жизни у женщин с маловесным плодом наблюдалась положительная связь средней силы, которая составляла $r = +0,51 \pm 0,10$; $p < 0,001$.

Таким образом, липолитическая активность молозива и молока обеспечивается инкретируемой в организме матери липазой поджелудочной железы и рекретируемой в составе секрета молочных желез. Она соучаствует в липидном метаболизме младенцев, основанного на преимущественном использовании липидов.

6.4. Выделение щелочной фосфатазы и трансаминаз в молоке на первые и пятые сутки после родов.

Щелочная фосфатаза и трансаминазы являются ферментами энергетическо-транспортных процессов, а также кальций-фосфорного обмена. В связи с этим представляло интерес наблюдать за выделением этих ферментов в составе молозива и женского молока на первые и пятые сутки после родов у женщин с различной массой тела плода.

В самой молочной железе щелочная фосфатаза транспортирует глюкозу из клеток крови, а трансаминазы при их оптимальном соотношении влияют на метаболизм в ее ткани. Вместе с тем, выделяясь в составе секретов молочной железы, материнский организм поставляет ферменты новорожденным детям для их участия в формировании пула фосфатов и развития костной системы.

В онтогенезе щелочная фосфатаза снижается от максимальных при рождении до минимальных при созревании уровней. Она действует на субстраты, содержащие фосфорную кислоту, дефосфорилируя их. Этим самым создается набор фосфатов, обеспечивается экскреция субстратов из клетки, т.е. влияет на метаболизм [249, 250, 251].

Изменения активности щелочной фосфатазы у исследуемых групп женщин в молозиве и грудном молоке имели такую же направленность, как и липолитическая активность (табл. 35).

Таблица 35

Щелочнофосфатазная активность молозива и грудного молока (ед/мл) у женщин с различной массой тела плода

Ферменты	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
1. Первые сутки после родов	849,1 ± 91,0	594,6 ± 95,1**	440,5 ± 14,9**
2. Пятые сутки после родов	425,8 ± 39,7	271,4 ± 30,1**	341,4 ± 14,9*

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

Наибольшая активность щелочной фосфатазы в молозиве наблюдалась у женщин с нормальной массой тела плода, наименьшая – у женщин с крупным плодом.

В грудном молоке на пятые сутки послеродового периода отмечалось снижение ферментативной активности, при этом регистрировались статистически достоверные различия у женщин с маловесным и крупным плодом по сравнению с показателями беременных с нормальной массой тела плода.

При анализе взаимосвязей между активностью щелочной фосфатазы в молозиве и грудном молоке на пятые сутки у женщин с маловесным плодом нами выявлена положительная корреляционная связь средней силы ($r=+0,69\pm 0,17$; $p<0,001$).

В отношении трансаминазной активности наблюдалась однонаправленная динамика изменений молозива и грудного молока у женщин с различной массой тела плода (табл. 36).

Таблица 36

Трансаминазная активность молозива и грудного молока (ед/мл) у женщин с различной массой тела плода

Обследуемые группы	Первые сутки после родов			Пятые сутки после родов		
	АСТ (ед/мл)	АЛТ (ед/мл)	АСТ/АЛТ	АСТ (ед/мл)	АЛТ (ед/мл)	АСТ/АЛТ
1. Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	13,33± 2,22	14,94± 2,85	0,89± 0,01	7,22 ± 1,23	10,03± 1,95	0,72± 0,01
2. Беременные с маловесным плодом (n = 34)	7,26± 1,28**	7,74± 1,98**	0,94± 0,02	5,91± 0,61*	5,17± 0,43**	1,14± 0,03**
3. Беременные с крупным плодом (n = 32)	8,35± 2,37**	10,09± 2,47*	0,83± 0,01	7,29± 2,29	7,68± 2,34*	0,95± 0,02*

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p<0,05$; ** - $p<0,001$

Так как у женщин с маловесным плодом активность АСТ в грудном молоке была выше, чем активность АЛТ, то коэффициент де Ритиса выше единицы, в то время как у женщин с нормальной массой тела плода и при крупном плоде он ниже единицы.

Нами выявлена различной силы корреляционная связь между активностью аминотрансфераз в молозиве и грудном молоке на пятые сутки у женщин различной массой тела плода. Так, у женщин с нормальной массой тела плода между содержанием АСТ и АЛТ в молозиве обнаружена связь средней силы ($r=+0,69\pm 0,15$; $p<0,001$). Между уровнем АСТ в молозиве и молоке матери с маловесным плодом имеет место средняя связь ($r=+0,51\pm 0,11$; $p<0,001$), а женщин с крупным плодом – сильная связь ($r=+0,71\pm 0,18$; $p<0,001$).

Таким образом, в молоке матери щелочная фосфатаза в совокупности с АСТ и АЛТ обеспечивает процессы метаболизма молочных желез и их секреции, а также служит потребностям анаболизма новорожденных детей в плане пищеварительных функций и остеогенеза.

6.5. Ферменты сыворотки крови женщин и происхождение гидролаз молозива и грудного молока.

Проведенный мониторинг динамики активности пищеварительных ферментов в сыворотке крови у небеременных женщин, беременных на поздних сроках гестации и в послеродовом периоде позволил установить, что уровень плазмопепсиногена в группе сравнения составляет $58,2\pm 1,1$ тир. ед/мл. Данный показатель в 10 раз ниже активности данного фермента в молозиве. В послеродовом периоде отмечено снижение активности фермента как в крови, так и в грудном молоке (табл. 36).

Схожие закономерности наблюдались в отношении амилолитической и липолитической активности у всех женщин с различной массой тела плода. Объяснением данного феномена может служить концентрирующая способность секреторных элементов лактоцитов молочной железы в

отношении ферментов, поступающих в молозиво, с последующей нисходящей динамикой. Вероятно, это связано с изменяющимися потребностями новорожденного ребенка в поставке гидролитических ферментов в желудочно-кишечный тракт для осуществления аутолитического пищеварения параллельно с развивающимся собственным пищеварением.

Таблица 36

Содержание пищеварительных ферментов в сыворотке крови у женщин
в конце беременности

Пищевари- тельные ферменты	Небеременные женщины (контрольная группа) (n = 45)	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
1. Пепсиноген (тип. ед/мл)	58,11 ± 1,12	48,15 ± 1,30**	62,33 ± 1,19^	71,66 ± 1,33*^
2. Амилаза (ед/мл)	13,53 ± 0,82	25,01 ± 0,80**	22,41 ± 0,92**	11,34 ± 2,21^
3. Щелочная фосфатаза (ед/мл)	722,1 ± 27,4	1287,8 ± 41,5**	1085,3 ± 40,4**	1479,1 ± 53,9**^
4. Липаза (ед/мл)	18,16 ± 0,73	32,13 ± 0,24**	37,09 ± 0,51**	20,15 ± 1,98^

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; достоверность различий с уровнем, характерным для беременных женщин с нормальной массой тела плода: ^ – $p < 0,05$

Была выявлена статистически значимая положительная корреляция средней степени между уровнем амилазы в сыворотке крови и молозиве у пациенток на поздних сроках беременности ($r = +0,56 \pm 0,11$; $p < 0,001$).

По-видимому, такая связь гидролитической активности молока и ферментов, инкретируемых пищеварительными железами в кровь, а также их повышение в дородовой период – эволюционно обусловлена [144]. Это необходимо для лактотрофного питания, обеспечиваемого аутолитическим пищеварением. Она осуществляется за счет гидролаз материнского молока, куда инкретированные ферменты рекретируются.

Иное распределение содержания в крови амилазы и липазы наблюдалось у женщин с крупным плодом. В дородовой период активность ферментов была несколько ниже, чем у небеременных женщин, и оставалась на низких значениях на 5-е сутки после родов.

Таблица 37

Содержание пищеварительных ферментов в плазме крови у женщин в послеродовой период

Пищевари- тельные ферменты	Небеременные женщины (контрольная группа) (n = 45)	Беременные с нормальной массой тела плода (n = 86)	Беременные с маловесным плодом (n = 34)	Беременные с крупным плодом (n = 32)
1. Пепсиноген (тир. ед/мл)	58,11 ± 1,12	44,39 ± 1,19**	39,44 ± 1,06*	60,07 ± 1,41^
2. Амилаза (ед/мл)	13,53 ± 0,82	17,75 ± 0,65**	17,06 ± 1,04	13,54 ± 2,23^
3. Щелочная фосфатаза (ед/мл)	722,1 ± 27,4	855,6 ± 31,4*	892,6 ± 25,9*	977,3 ± 49,5*^
4. Липаза (ед/мл)	18,16 ± 0,73	21,35 ± 0,16**	24,17 ± 0,51**	19,10 ± 2,00*^

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; достоверность различий с уровнем, характерным для беременных женщин с нормальной массой тела плода: ^ – $p < 0,05$

Как следует из данных таблицы 37, щелочнофосфатазная активность плазмы крови у всех обследованных беременных женщин возрастает в завершающем периоде гестации и снижается после родоразрешения, сохраняясь при этом на уровне, превышающем аналогичные показатели у небеременных женщин.

Отсутствие тесных корреляционных взаимосвязей между ферментными показателями плазмы крови в послеродовом периоде, молозива и грудного молока свидетельствует о независимости механизмов их секреции. Данная особенность, однако, оказывает существенное влияние на становление процессов собственного пищеварения у ребенка грудного возраста. Выявленная закономерность подчеркивает сложный характер регуляции ферментативного гомеостаза в системе "мать-новорожденный" и может отражать адаптационные изменения, направленные на обеспечение оптимальных условий для развития пищеварительной функции младенца.

Таким образом, содержание гидролитических ферментов в исследуемых биожидкостях напрямую зависят от массы тела плода беременной женщины.

6.6. Ферменты околоплодной жидкости и их взаимосвязь с гидролазами женского молока.

Развитие и рост плода непосредственно связаны с амниотрофным обеспечением и поддержанием гомеостаза пищеварительных ферментов в материнском организме [6, 7, 151]. Физиологический механизм данного процесса включает инкрецию ферментов пищеварительными железами матери в системный кровоток с последующей рекрецией в околоплодные воды.

Начиная с восьмой недели внутриутробного развития, плод активно заглатывает амниотическую жидкость, что обеспечивает последующий гидролиз питательных веществ в его пищеварительном тракте [53, 74, 84, 155]. Указанный процесс составляет основу амниотрофного питания,

реализуемого посредством механизмов аутолитического пищеварения [6, 7, 51, 52].

В послеродовом периоде происходит переход ребенка с амниотрофного на лактотрофный тип питания, в котором участвуют те же инкретируемые пищеварительными железами матери ферменты [155, 328].

Проведенное исследование показало, что амниотическая жидкость содержит повышенные концентрации тех ферментов, уровень которых снижается в моче и сыворотке крови.

Молозиво характеризуется значительно более высокой ферментативной активностью по сравнению с грудным молоком на пятые сутки: содержание амилазы, щелочной фосфатазы и липазы превышает показатели зрелого молока в 2 раза, а протеаз - в 4 раза (табл. 38).

Согласно данным таблицы 38, у женщин с нормальной массой тела плода во всех исследованных биологических жидкостях доминировала щелочнофосфатазная активность, достигающая максимальных значений в амниотической жидкости.

Таблица 38

Гидролазы амниотической жидкости, молозива и грудного молока у женщин с нормальной массой тела плода (n=86)

Гидролитическая активность	Амниотическая жидкость	Молозиво	Грудное молоко на 5 сутки
Амилолитическая, ед/мл	$16,3 \pm 0,7$	$401,3 \pm 83,7^{**}$	$215,3 \pm 11,9^{**\wedge}$
Щелочнофосфатазная, ед/мл	$3287,6 \pm 174,0$	$849,1 \pm 91,0^{**}$	$425,8 \pm 39,7^{**\wedge}$
Общая протеолитическая, тир.ед/мл	$566,4 \pm 39,1$	$609,4 \pm 16,1$	$152,9 \pm 6,7^{**\wedge}$
Липолитическая, ед/мл	$228,7 \pm 18,4$	$634,1 \pm 12,2^{**}$	$222,2 \pm 10,1^{\wedge\wedge}$

Примечание: достоверность различий с показателями амниотической жидкости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; достоверность различий грудного молока с уровнем, характерным для молозива: \wedge – $p < 0,05$; $\wedge\wedge$ – $p < 0,001$

Иная динамика ферментов отмечалась у женщин с маловесным плодом.
(табл. 39).

Таблица 39

Гидролазы амниотической жидкости, молозива и грудного молока у женщин
с маловесным плодом (n=34)

Гидролитическая активность	Амниотическая жидкость	Молозиво	Грудное молоко на 5 сутки
Амилолитическая, ед/мл	$27,7 \pm 1,9$	$511,8 \pm 94,9^{**}$	$267,8 \pm 29,3^{**\wedge}$
Щелочнофосфатазная, ед/мл	$2429,5 \pm 288,0$	$594,6 \pm 95,1^{**}$	$271,4 \pm 30,1^{**\wedge}$
Общая протеолитическая, тир.ед/мл	$584,1 \pm 28,3$	$530,1 \pm 11,6$	$124,2 \pm 4,8^{**\wedge\wedge}$
Липолитическая, ед/мл	$201,4 \pm 15,3$	$523,2 \pm 8,2^{**}$	$285,4 \pm 6,1^{\wedge\wedge}$

Примечание: достоверность различий с показателями амниотической жидкости: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; достоверность различий грудного молока с уровнем, характерным для молозива: \wedge – $p < 0,05$; $\wedge\wedge$ - $p < 0,001$

Так, активность щелочной фосфатазы преобладала в амниотической жидкости и в молозиве, а липолитическая активность – в грудном молоке на пятые сутки жизни ребенка.

У женщин с крупным плодом в околоплодной жидкости наиболее высокие показатели выявлены по щелочной фосфатазе, а в молозиве – по общей протеолитической активности (табл. 40).

Нами выявлена отрицательная связь средней силы между пепсиногеном грудного молока и амилазой амниотической жидкости у женщин с маловесным плодом ($r = -0,60 \pm 0,12$; $p < 0,001$).

Известно, что молозиво и зрелое молоко лактирующих женщин обладают протеолитической, амилаолитической, липолитической, а также щелочнофосфатазной активностями, обеспечиваемыми инкретируемыми ферментами, содержание которых снижается от месяца к месяцу в процессе грудного вскармливания [151].

Гидролазы амниотической жидкости, молозива и грудного молока у женщин с крупным плодом (n=32)

Гидролитическая активность	Амниотическая жидкость	Молозиво	Грудное молоко на 5 сутки
Амилолитическая, ед/мл	19,7 ± 2,2	279,4 ± 14,5**	227,3 ± 11,3**
Щелочнофосфатазная, ед/мл	3284,1 ± 128,6	440,5 ± 14,9**	341,4 ± 14,9**^^
Общая протеолитическая, тир.ед/мл	518,9 ± 14,5	699,5 ± 16,5**	335,1 ± 7,9**^^
Липолитическая, ед/мл	212,5 ± 12,4	403,5 ± 7,3*	179,2 ± 3,2^^

Примечание: достоверность различий с показателями амниотической жидкости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; достоверность различий грудного молока с уровнем, характерным для молозива: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,001$

У новорожденных детей секреторные и ферментовыделительные функции желез пищеварительного тракта окончательно не сформированы [6, 7, 68, 69, 328]. Энзимная недостаточность компенсируется поступлением ферментов в составе грудного молока, в результате чего при лактотрофном питании происходит аутолитическое пищеварение [53, 68].

Такая гипотеза подтверждается нашими наблюдениями и исследованиями. Исходя из доказанного существования амниотрофного питания плода и аутолитического пищеварения у него за счет инкретируемых и рекретируемых ферментов материнского организма, нами была выявлена связь и между активностями ферментов в крови лактирующей женщины и в ее молоке. Это подтверждает материнское происхождение протеолитической, амилалитической, липолитической и щелочнофосфатазной активностей в молозиве и грудном молоке.

ГЛАВА 7. АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ В ПЛАЦЕНТЕ И ПУПОВИННОЙ КРОВИ У РОЖЕНИЦ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

В течение гестации наблюдается значительная перестройка углеводного обмена, обусловленная повышенными энергетическими потребностями организма матери и плода.

Состояние физиологической инсулинорезистентности формируется вследствие комплекса факторов: повышенной секреции плацентарного лактогена и инсулиназы плацентой, а также усиленной деградации инсулина почечной тканью [140, 249, 257, 270, 271, 292, 301, 304, 384]. Данные метаболические сдвиги могут сопровождаться повышением концентрации глюкозы, кетоновых тел и свободных жирных кислот в плазме крови.

Согласно исследованиям J. Huynh и D. Dawson, эффективность компенсации нарушений углеводного обмена определяет особенности течения и исходы гестации у женщин с метаболическими нарушениями [179, 257, 307, 308, 310, 380, 382].

Плацентарная ткань играет ключевую роль в регуляции процессов в системе «мать-плацента-плод», обеспечивая поддержание метаболического гомеостаза и жизнедеятельности плода в антенатальном периоде [210, 267, 375].

Согласно данным ряда исследований, после первого триместра у беременных с нарушениями углеводного обмена отмечается снижение уровня амилазы и липазы в сыворотке крови [249, 384]. В то же время другие авторы сообщают о значительном повышении сывороточной амилазы у данной категории пациенток, что может свидетельствовать о связи между состоянием углеводного обмена и концентрацией данного фермента [50, 261]. Существующие противоречия в научных данных определяют необходимость дальнейшего изучения уровня панкреатических ферментов при нарушениях углеводного обмена во время гестации.

Сосисси S.E. и соавт. провели биохимический анализ пуповинной крови у матерей с метаболическими нарушениями. У новорожденных с задержкой внутриутробного развития и/или дистресс-синдромом плода, родившихся от матерей с метаболическими нарушениями, отмечали значимое повышение уровня холестерина и щелочной фосфатазы, а также снижение аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы по сравнению со здоровыми [22, 25, 26, 74, 284, 286, 363, 366, 369]. Механизмы отмеченных изменений остаются недостаточно изученными. Повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови при беременности с нарушением углеводного обмена описано в клинических случаях [34, 209, 210, 213, 359, 364, 385, 386, 387].

Важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы выполняет печень. Wu P. и соавт. изучили связь уровня ферментов печени в сыворотке крови и индекса стеатоза печени (биомаркер неалкогольной жировой болезни печени) на ранних сроках беременности [175, 296, 350]. Была выявлена взаимосвязь между увеличением содержания аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы в сыворотке крови и нарушением углеводного обмена у женщин [214, 278, 347, 357, 368, 381].

Транспорт от матери к плоду во время беременности осуществляется через плаценту и частично через околоплодные воды. При этом активность углеводного обмена в плаценте определяется количеством ферментов, участвующих в расщеплении углеводов, в том числе амилазы [319, 322]. В процессе беременности устанавливаются двусторонние метаболические взаимоотношения между материнским организмом и развивающимся плодом [385]. Плод поглощает часть нутриентов при проглатывании амниотической жидкости, которые ферментативно гидролизуются до мономеров в желудочно-кишечном тракте развивающегося организма. В связи с этим пищеварительные гидролазы имеют особую значимость в системе «материнский организм–плацента, околоплодная жидкость–плод».

В результате проведенных исследований выявлено, что из 82 обследованных беременных в течение года нарушения углеводного обмена было диагностировано у 20 человек. Средний возраст беременных с нарушением углеводного обмена составил $30,8 \pm 2,3$ лет. При этом во всех случаях нарушения углеводного обмена развивалось у первобеременных женщин.

Клинические данные беременных без нарушения углеводного обмена (1-я группа) и с нарушением углеводного обмена (2-я группа) представлены в табл. 41.

Таблица 41

Сравнительная характеристика клинических показателей у беременных с нарушением углеводного обмена и без него

Показатели	Беременные без нарушения углеводного обмена	Беременные с нарушением углеводного обмена
Прегестационная масса тела, кг	53,5 [48,5;59,5]	62,5 [58;67]
Прегестационный индекс массы тела, кг/м ²	21,3 [19,5;24,5]	27,2 [25,0;29,5]*
Глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л	3,5 [3,3;3,7]	4,8 [4,6;5,0]*
Беременность с нормальной массой тела плода, %	74,19	25,9
Беременность с маловесным плодом, %	9,6	12,8
Беременность с крупным плодом, %	16,13	61,2
Ожирение, %	1,61	22

Примечание: достоверность различий с показателями беременных без нарушения углеводного обмена (* – $p < 0,05$)

Так, у беременных без нарушения углеводного обмена масса тела до беременности составляла 53,5 кг, индекс массы тела до беременности 21,3 кг/м², уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак 3,5 ммоль/л.

При этом у большинства женщин отмечалась нормальная масса тела плода (74,19%), крупный плод у 16,13%, маловесный плод у 9,6%. Ожирение имело место у 1,61% женщин без нарушения углеводного обмена.

У беременных с нарушением углеводного обмена масса тела до беременности составляла 62,5 кг, индекс массы тела до беременности 27,2 кг/м², уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак 4,8 ммоль/л. У большинства беременных этой группы наблюдался крупный плод (61,2%). Ожирение наблюдалось у 22% беременных с нарушением углеводного обмена.

У беременных без нарушения углеводного обмена амилолитическая активность пуповинной крови составляла 22,6 ед/мл, в то время как у беременных с нарушением углеводного обмена активность фермента оказалась ниже — 19,3 ед/мл ($p < 0,001$) (рис. 36). Такая же динамика отмечалась и в гомогенате плаценты.

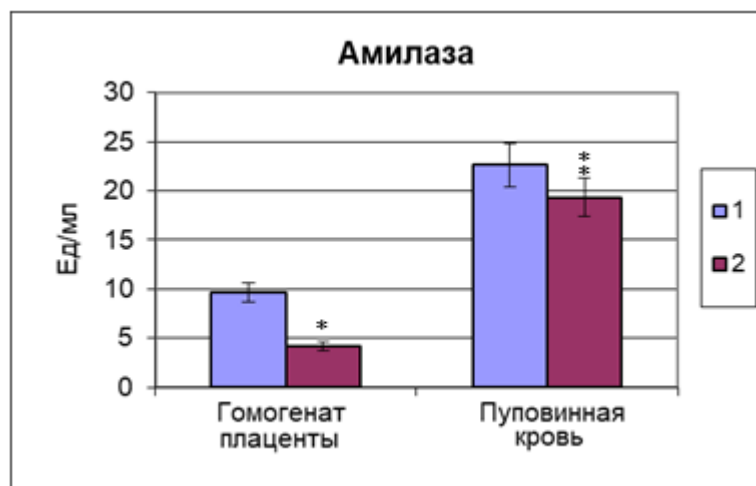


Рис. 36. Активность амилазы в сыворотке пуповинной крови и гомогенате плаценты у беременных с нарушением углеводного обмена и без него

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин без нарушения углеводного обмена: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

1 – беременные без нарушения углеводного обмена; 2 – беременные с нарушением углеводного обмена)

Иная динамика наблюдалась по активности щелочной фосфатазы в гомогенате плаценты и пуповинной крови: у беременных с нарушением углеводного обмена активность фермента в данных биожидкостях была

выше ($p<0,05$), чем у беременных без нарушения углеводного обмена (рис. 37).

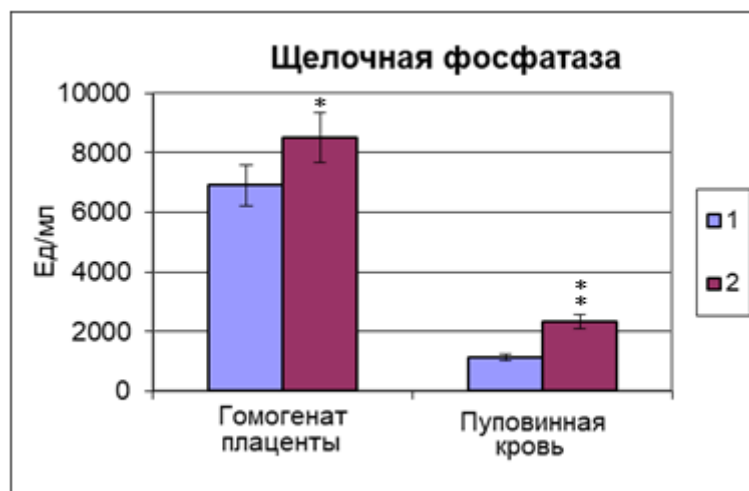


Рис. 37. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке в сыворотке пуповинной крови и гомогенате плаценты у беременных с нарушением углеводного обмена и без него (Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин без нарушения углеводного обмена: * – $p<0,05$; ** - $p<0,001$

1 – беременные без нарушения углеводного обмена; 2 – беременные с нарушением углеводного обмена)

Как видно из рисунка, у беременных с нарушением углеводного обмена активность щелочной фосфатазы пуповинной крови составила $2345,5 \pm 124,1$ ед/мл, что превышало аналогичную активность у беременных без нарушения углеводного обмена ($p<0,001$).

Анализ гомогената плаценты выявил достоверно более высокую активность щелочной фосфатазы у беременных с нарушением углеводного обмена по сравнению с группой без метаболических нарушений – $8502,3 \pm 644,2$ ед/мл против $6902,1 \pm 482,4$ ед/мл соответственно ($p<0,05$).

Что касается липазной активности, в гомогенате плаценты она составила $228,1 \pm 18,4$ ед/мл у женщин с нарушением углеводного обмена и $220,7 \pm 16,5$ ед/мл в контрольной группе. В пуповинной крови показатели липазы были ниже: $177,5 \pm 15,4$ ед/мл и $171,6 \pm 14,2$ ед/мл соответственно, без достижения статистической значимости различий между группами (рис. 38).

Не выявлено значимых различий по активности липазы в пуповинной крови и гомогенате плаценты между группами исследуемых женщин.

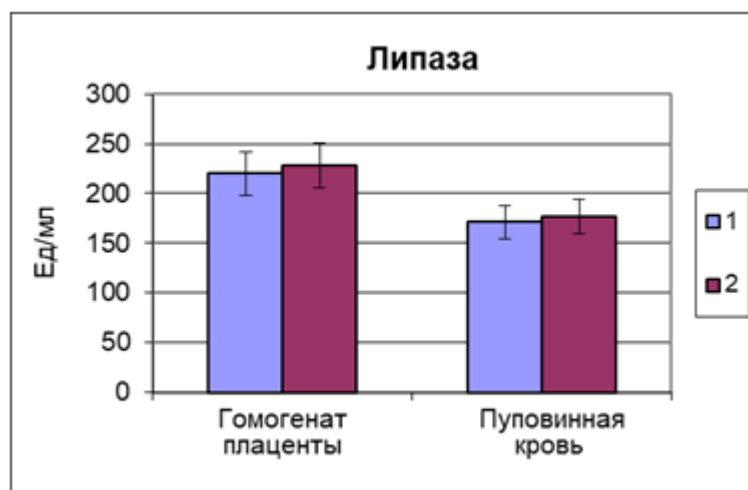


Рис. 38. Активность липазы в сыворотке пуповинной крови и гомогенате плаценты у беременных женщин с нарушением углеводного обмена и без него (Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин без нарушения углеводного обмена: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

1 – беременные без нарушения углеводного обмена; 2 – беременные с нарушением углеводного обмена)

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в активности амилазы и щелочной фосфатазы в пуповинной крови и плацентарной ткани у беременных с нарушением углеводного обмена. В то же время, липолитическая активность в изученных биологических образцах не демонстрировала существенных межгрупповых различий.

Полученные результаты, характеризующие особенности ферментативного гомеостаза у беременных с нарушениями углеводного обмена, вносят вклад в понимание взаимосвязи между метаболическими нарушениями и уровнем ферментативной активности в плацентарной ткани и пуповинной крови.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гидролитическая активность биожидкостей в системе «Мать-плацента-плод» имеет материнское происхождение. В результате инкреции ферментов из пищеварительных желез в кровь происходит их последующее распределение в организме и транспорт через гистогематические барьеры (в том числе через маточно-плацентарный комплекс) в амниофетальную среду. Околоплодная жидкость, заглатываемая плодом, служит источником питательных веществ и гидролаз для амниотрофного питания плода.

Происхождение ферментов-гидролаз в биологических средах остается дискуссионным. Доказано, что ферменты поступают из пищеварительного аппарата в кровь в результате их инкреции [72, 74, 78, 79, 147, 333], затем они выделяются в составе биологических жидкостей путем рекреции, а из организма – за счет экскреции в составе мочи, пота и других экскретов [39, 53, 54, 55, 82, 84]. Выделяющиеся из крови секреторными структурами пищеварительных желез ферменты, не синтезирующиеся в них, имеют рекреторную природу [51, 52, 74, 79]. За счет этих процессов обеспечивается постоянство ферментного состава крови, зависящим от уровня инкреции, выделения гидролаз из крови ренальными и экстраренальными путями, а также в силу ретенции, анаболизации и утилизации их в организме [53, 81, 82]. Обнаружена регуляторная роль инкретируемых пищеварительными железами гидролаз, проявляющаяся во взаимодействии между органами и системами [74, 94, 96].

Особый интерес представляет «судьба» ферментов в системе «Мать – плацента - плод» [131, 145, 155, 162, 163] (рис. 39).

Накопленный физиологами материал позволил классифицировать пищеварительный процесс в зависимости от происхождения реализующих его гидролитических ферментов на 3 типа: собственное, симбионтное и аутолитическое [17, 76, 144, 146].



Рис. 39. «Судьба» и роль пищеварительных ферментов в организме

У взрослых людей, включая организм матери, преобладает собственный тип пищеварения. В свою очередь, у плода наблюдается сочетание аутолитического и собственного пищеварения. У ребенка грудного возраста функционируют все три типа пищеварения: аутолитическое (за счет

гидролитического расщепления нутриентов ферментами, поступающими из организма матери), собственное (осуществляемое ферментами, синтезированными пищеварительной системой ребенка) и симбионтное (реализуемое за счет ферментов микрофлоры кишечника).

В онтогенезе можно выделить несколько типов питания (рис. 40).



Рис. 40. Типы питания и пищеварения в онтогенезе

Так, в ранние стадии развития эмбриона питание происходит за счет запасов цитоплазмы яйцеклетки, в дальнейшем он питается секретами слизистой оболочки матки и материалом желточного мешка. Это – гистотрофный тип питания.

Со времени образования плаценты (9-10 неделя беременности) большую роль приобретает гематотрофное питание, обеспечиваемое транспортом питательных веществ из крови матери к плоду через плаценту. В плаценте

выявлена достаточно высокая ферментативная активность. С 16-20 недели начинается деятельность органов пищеварения плода и совместно с гематотрофным питанием функционирует амниотрофное [7, 144].

Амниотрофное питание – это поступление околоплодных вод в ЖКТ плода, где она частично переваривается, а продукты переваривания всасываются в кровь, включаются в метаболизм плода. Механизм поступления амниотической жидкости в ЖКТ плода еще окончательно не установлен, но считается, что плод заглатывает околоплодные воды [6, 7]. Околоплодные воды участвуют в обмене между матерью и плодом, исполняя питательную роль. Поступление их в организм плода стимулирует вкусовые рецепторы, тренирует моторную и секреторную деятельность ЖКТ плода.

Таким образом, плод поглощает жидкость, содержащую питательные вещества и гидролизующие их ферменты. Часть питательных веществ всасывается из ЖКТ плода без их предварительного гидролиза. Некоторая часть питательных веществ амниотической жидкости переваривается ее же ферментами в ЖКТ плода. Поэтому, в амниотрофном питании плода принимает участие аутолитическое пищеварение.

Основой клинических исследований ферментного гомеостаза в системе «Мать-плод-новорожденный» послужили экспериментальные данные о судьбе и роли инкретируемых ферментов, полученные в опытах на животных (беременные собаки и крысы) с использованием меченых ¹²⁵J препаратов пепсиногена и амилазы, проведенных в лаборатории проф. Г.Ф. Коротько Н.Ф. Камакиным, В.Р. Канторовичем [53].

На группе беременных собак в острых опытах был изучен характер распределения ферментов пищеварительных желез в системе «Мать-плацента-плод». У собак под наркозом в динамике опыта производился забор мочи, крови (из периферических маточных вен, пуповинной крови, оттекающей из плода) и амниотической жидкости, извлекаемой путем пункции околоплодной оболочки, до и после гиперферментемии, вызванной внутривенным введением ферментных препаратов. В жидкостях

определялась удельная радиоактивность с помощью установки малой фоновой активности (УМФ-1500) с пересчетным устройством и содержание ферментов по их гидролитической активности. Эти же показатели учитывались в навесках тканей и в содержимом желудочно-кишечного тракта плода, взятых в конце опыта.

Учитывая, что пепсиноген имеет единственный источник инкреции (пептические клетки желудочных желез) [219, 333], определить его «судьбу» в организме не представляется сложным, если использовать меченый радиометкой (^{125}J) пепсиноген. Поэтому можно проследить его распределение в организме и включение в различные процессы.

Для решения вопроса о происхождении и роли пепсиногена в системе «Мать – плацента - плод» ранее были проведены острые опыты на наркотизированных беременных собаках. У беременных собак, которым вводили внутривенно меченый ^{125}J пепсиноген, установлено, что радиоактивная метка уже на первом часе экспозиции появлялась в околоплодной жидкости и обнаруживалась там на протяжении всего трехчасового опыта. Одновременно с этим относительно исходных величин увеличивалась протеолитическая активность плазмы крови и амниотической жидкости при рН 2, что указывает на поступление меченого фермента из материнского организма в амниотическую жидкость. Увеличение уровня пепсиногена в ней может наблюдаться и в более отставленные сроки [53].

Введение ^{125}J пепсиногена в один из рогов беременной матки не вызывало заметного появления радиометки в материнской крови, тогда как при введении его в кровь матери радиометка обнаруживалась в большом количестве в амниотической жидкости, что свидетельствует об однонаправленности рекреции фермента из материнского организма в околоплодную жидкость.

Соответственно уровню удельной радиоактивности крови беременных собак происходило накопление радиометки в крови плодов, извлеченных в разные сроки после введения меченого ^{125}J пепсиногена. В этих же опытах в

материнском организме удалось в динамике проследить за изменением общей протеолитической активности рН=8 ткани поджелудочной железы и за накоплением в ней радиометки. Наблюдения подтвердили ранее установленные факты избирательного стимулирующего влияния гиперпепсиногенемии на поджелудочную железу [78].

Учитывая результаты эксперимента, можно утверждать об участии не только плода, но и организма матери в происхождении гидролаз амниотической жидкости.

Значимость концентрирования (аккумуляции) пищеварительных ферментов в околоплодных водах и их биологическая роль основательно не определены.

В экспериментах с использованием меченого ^{125}J пепсиногена отмечено, что удельная радиоактивность содержимого желудка плодов приближается к таковой амниотической жидкости. Далее, от проксимальных к дистальным отделам кишечника она закономерно убывает, что указывает на возможность поступления в пищеварительный канал плода при заглатывании им околоплодной жидкости. Вероятно, профермент может участвовать в гидролизе белков, активируясь в желудочно-кишечном тракте плода молочной кислотой и обеспечивая амниотрофное питание [144] (рис. 41).

Что касается ферментов крови плода, то источником их могут быть развивающиеся пищеварительные железы, инкретирующие амилазу и пепсиноген, а также материнский организм, из плазмы крови которого они трансплацентарно поступают в кровь плода, и, по-видимому, эти ферменты имеют определенное значение в гематрофном питании и участвуют в анаболизме развивающегося организма [74, 79, 144].

Большое значение уделяется участию желудочно-кишечного тракта в межутробном обмене. В метаболических процессах могут участвовать выявленные в биологических жидкостях ферменты.

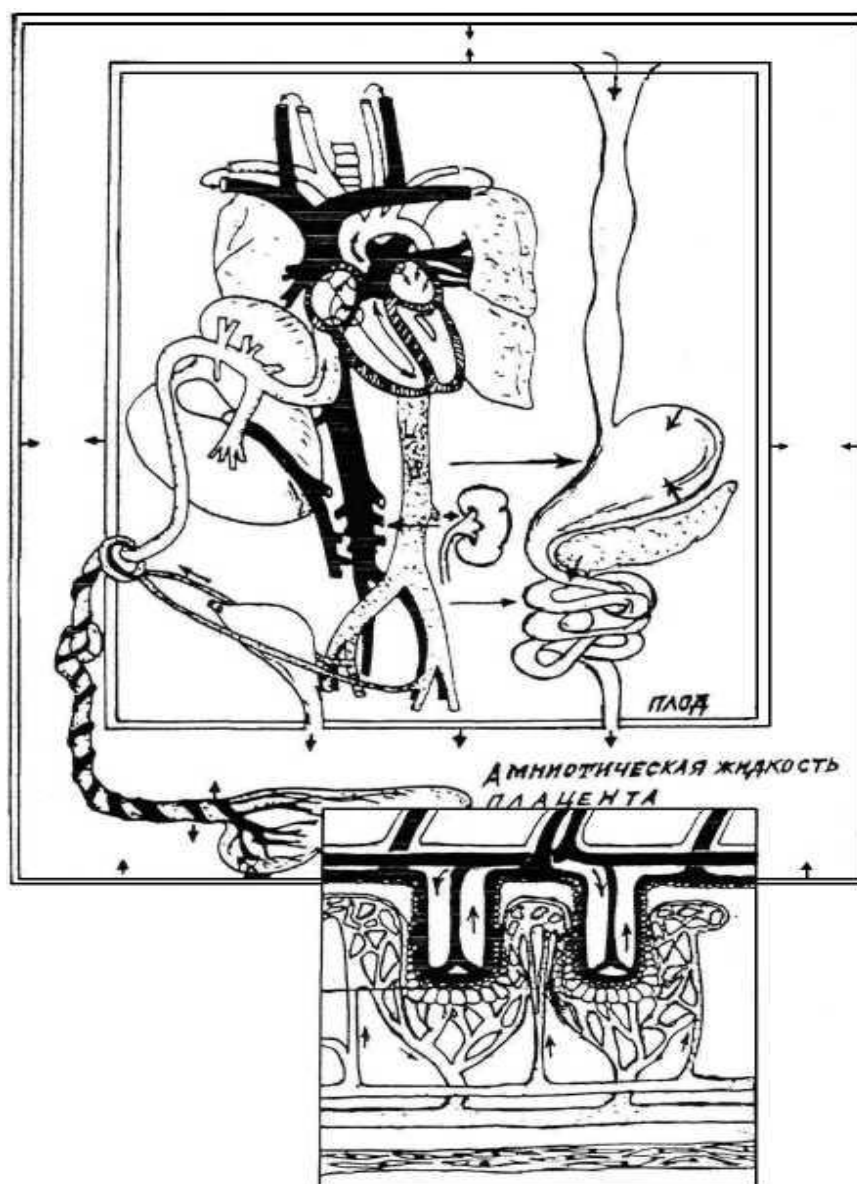


Рис. 41. Возможные пути транспорта инкретируемых в материнском организме ферментов и распределение их в системе «Мать-плод-новорожденный»

В настоящее время доказана роль пищеварительных ферментов в анаболических процессах, в частности, углеводов и липидов, а также их участие в трофике как плода, так и материнского организма [54, 55].

Плод активно заглатывает амниотическую жидкость вместе с содержащимися в ней биологически активными компонентами, используя полученные нутриенты для осуществления амниотрофного питания. Формирующийся секреторный аппарат желудочно-кишечного тракта плода еще не способен к полноценной деградации полимерных соединений. В связи с этим ключевую роль играет аутолитическое пищеварение, осуществляемое

ферментами околоплодных вод, которые первоначально инкретируются пищеварительными железами материнского организма и затем транспортируются в аквафетальную среду [53, 55].

Согласно нашей концепции, данный механизм создает основы не только для процессов питания и пищеварения, но и для осуществления информационного обмена. В дальнейшем происходит индукция и последующая активация синтетических процессов в секреторных glanduloцитах, где молекулы транслоцируемых ферментов выполняют функцию матрицы для биосинтеза эндогенных ферментных молекул. В случае структурных дефектов такой матрицы возможен синтез функционально неполноценных ферментов у плода, поскольку в рамках функциональной системы "Мать - плацента - околоплодная жидкость - плод" реализуется принцип гомологичного взаимодействия "орган-к-органу" [53, 74].

Это подтверждает сложный характер взаимоотношений в системе "Мать-плод", представляющей собой единый комплекс двух организмов, где мать получает информацию о состоянии плода аналогично информации о состоянии собственных органов [122, 123, 155]. Плод в этой системе функционирует как дополнительный новый орган материнского организма. По нашему мнению, инкретируемые ферменты выполняют сигнальную функцию в каналах коммуникации между матерью и плодом [54, 55, 125].

Результаты экспериментальных исследований частично были подтверждены данными, полученными авторами в процессе беременности и при родах у женщин [51, 52].

Нами изучена динамика активности комплекса гидролаз (пепсиногена, амилазы, щелочной фосфатазы, липазы) и трансаминаз (АСТ, АЛТ) у беременных женщин с различной массой тела плода по сравнению с контрольной группой (небеременными женщинами).

Сбор клинического материала производился у беременных женщин по триместрам беременности. Показан характер изменения активности

ферментов в биожидкостях (кровь, слюна, моча и копрофильtrat) в процессе беременности и после родов, а во время родов проведена энзимологическая оценка амниотической жидкости, пуповинной крови и гомогената плаценты. Кроме того, у новорожденных и грудных детей исследовались копрофильtrat и моча ребенка на первые и пятые сутки жизни.

Отмеченное увеличение от триместра к триместру амилалитической активности сыворотки крови беременных женщин, возможно, обусловлено несколькими факторами, в числе которых - повышение гидростатического давления в брюшной полости с возрастанием сопротивления оттоку панкреатического секрета в протоковой системе [78].

По этой же причине происходит рост щелочнофосфатазной и липолитической активностей в процессе развития беременности. Однако в первом триместре беременности у женщин с нормальной массой тела плода и у беременных с крупным плодом активность липазы была ниже, чем в контрольной группе, тогда как у беременных с маловесным плодом – она выше таковых показателей уже с начала беременности. Следствием феномена повышенного “уклонения” этих ферментов в кровь и лимфу является усиление метаболизма соответственно тех веществ в организме беременных женщин и плода, к которым имеет отношение данный фермент [84].

Особая роль отводится плазмопепсиногену, динамика изменения активности которого иная: у беременных с нормальной массой тела плода в первом триместре активность фермента существенно ниже, чем у женщин контрольной группы. Во втором триместре отмечается незначительное ее повышение по сравнению с первым, но остается ниже, чем в контроле. В третьем триместре беременности и после родов показатели снижаются, что, вероятно, связано с затратой или расходом фермента на анаболические процессы растущего плода [54, 55, 125].

У беременных с маловесным плодом в первом и втором триместрах беременности, а также после родов активность плазмопепсиногена ниже, чем

в контроле, но в конце беременности отмечается тенденция к ее повышению за счет увеличения инкреции фермента.

Активность АСТ и АЛТ сыворотки крови у всех обследованных групп женщин в процессе беременности увеличивается, особенно в отношении АСТ. Поэтому коэффициент де Ритиса больше единицы на всем протяжении беременности.

По Г.Ф. Коротько, почками экскретируется весьма значительное количество инкретируемых ферментов, и другие пути экскреции и деградации энзимов не могут компенсировать ренальное выделение их из организма [80]. Существует прямая зависимость выделение пепсиногена, амилазы и липазы почками от величины диуреза. Основным механизмом считают клубочковую фильтрацию. Кроме того, на уровень ферментов в моче оказывает влияние реабсорбция и секреция гидролаз в канальцах нефрона.

Протеолитическая активность мочи у всех беременных женщин возрастала от первого триместра к последнему, с наибольшими изменениями у беременных с маловесным плодом. Этим объясняется снижение протеолитической активности сыворотки крови у беременных с различной массой тела плода: в процессе беременности пепсиноген больше экскретируется в составе мочи и слюны.

Что касается амилалитической активности мочи, то у женщин с нормальной массой тела плода показатели в первом и втором триместре беременности были ниже, а в третьем - выше по сравнению с контролем, что обусловлено участием почек в гомеостазе фермента и использованием его в анаболизме углеводов.

У беременных с маловесным плодом активность уроамилазы была существенно ниже на протяжении всей беременности. У беременных женщин с крупным плодом только в конце беременности выделение амилазы с мочой было выше, а в первом, втором триместрах и после родов – ниже, по сравнению с небеременными женщинами.

Активность щелочной фосфатазы в моче отличалась у беременных женщин с различной массой тела плода. Так, у беременных с нормальной массой тела плода в первом триместре активность снижалась, во втором – повышалась, в третьем триместре была такой же, как в контроле, а после родов – существенно ниже. У беременных с маловесным плодом в первом и втором триместре активность фермента повышалась, а в третьем и после родов – снижалась. У женщин с крупным плодом активность фермента была ниже на протяжении всей беременности и в послеродовой период.

Активность липазы в моче повышалась от начала к концу беременности у всех групп исследуемых женщин.

Активность АСТ и АЛТ в моче у всех беременных женщин во время беременности и после родов имела наибольшие изменения со стороны АЛТ, меньшие – АСТ, поэтому коэффициент де Ритиса был ниже единицы.

Рекреция амилазы, липазы и пепсиногена слюнными железами увеличивалась от начала к концу беременности у всех исследуемых групп, в то время как активность щелочной фосфатазы снижалась от первого триместра к моменту завершения беременности. Активность АСТ и АЛТ слюны у исследуемых групп женщин имела разнонаправленные сдвиги, при этом отношение АСТ к АЛТ близко к единице.

Выявление в фекалиях амилазы, пепсиногена, липазы и щелочной фосфатазы доказывает экскреторно-рекректорное происхождение активности ферментов копрофильтрата. В третьем триместре беременности во всех группах активность амилазы увеличивается, а активность пепсиногена в 3 раза ($p < 0,001$) снижается. В отношении щелочной фосфатазы наблюдались разнонаправленные изменения активности фермента у беременных с различной массой тела плода: увеличение показателей по сравнению с контролем в первый триместр, снижение во второй и третий триместр у женщин с нормальной массой тела плода и с маловесным плодом, в то время как у женщин с крупным плодом имело место повышение активности фермента к концу беременности. Эти отношения обратно зависимы от

уропепсиногеновыделения, что в целом отражается на содержании пепсиногена в крови беременных женщин.

Обширные исследования в плане изучения биохимии околоплодных вод провел П.И. Цапок, связав их липидный, белковый, ферментный состав с внутриутробным развитием плода [155]. В совместно опубликованных работах П.И. Цапока с соавторами даны биохимические критерии диагностики гипоксии и гипотрофии плода и новорожденного, охарактеризованы околоплодные воды в системе «Мать – плацента - плод», энзиматический, липидный и нуклеиновый состав амниотической жидкости [74, 155]. Эти исследования углубили представления о роли аквафетального барьера в развитии плода, и наша работа, выполненная в едином плане обследования беременных женщин на предмет изучения пищеварения по инкретируемым ферментам пищеварительных желез в трофологическом аспекте матери и плода, по-новому рассматривает гуморальные каналы связи.

Во взятых во время родов околоплодных водах определяется активность гидролаз (пепсиногена, амилазы, щелочной фосфатазы и липазы) и трансаминаз у женщин с различной массой тела плода.

В целом, у беременных женщин с различной массой тела плода пепсиноген обнаруживается в амниотической жидкости на 2 порядка выше, чем в крови, в то время как содержание амилазы в 2 раза больше, чем в сыворотке. Липолитическая активность на порядок отличается от таковой плазмы крови, а щелочнофосфатазная – в 3 раза выше, чем в сыворотке крови. Отмечены изменения активности трансаминаз, которые вместе с щелочной фосфатазой участвуют в транспортных системах организма.

У беременных женщин с маловесным плодом характеризуются самым большим повышением активности амилазы. Соотношение АСТ к АЛТ у беременных женщин с крупным плодом было наибольшим в связи с низким значением показателя АЛТ.

Амниоплацентарный барьер участвует в избирательном накоплении пищеварительных ферментов в околоплодных водах и в самой плаценте, в гомогенате которой содержание их весьма значительно. Пуповинная кровь по сравнению с гомогенатом плаценты и амниотической жидкостью содержит меньшее количество ферментов: в 6-7 раз ниже активность пепсиногена, чем в плаценте и в 4-5 раз, чем в амниотической жидкости.

Наиболее низкая пепсиная и липолитическая активности пуповинной крови отмечаются у беременных женщин с нормальной массой тела плода. Во всех исследуемых группах коэффициент де Ритиса был выше единицы.

Важным периодом в жизни ребенка является лактотрофное (молочное) питание. Такое питание обеспечивает растущий организм необходимыми пластическими и энергетическим веществами в условиях еще недостаточно развитого пищеварительного аппарата. Лактотрофное питание является промежуточным периодом между внутриутробным питанием плода и последующим дефинитивным питанием ребенка. Через молоко осуществляется связь организма ребенка с матерью [68]. С молоком матери ребенок получает витамины, ферменты, минеральные соли, биологически активные вещества.

Гидролиз питательных веществ грудного молока в ЖКТ ребенка осуществляется по типу аутолитического и собственного пищеварения.

Молоко, и особенно, молозиво, содержит многие ферменты [68, 69]. Ферменты молока происходят из разных источников: синтезируются молочными железами, транспортируются из крови матери. Ферменты пищеварительных желез матери транспортируются в кровоток, оттуда – в молоко, питательные вещества которого в ЖКТ ребенка гидролизуются с участием этих ферментов.

Гидролитические ферменты молока играют определенную роль в аутолитическом пищеварении ребенка, особенно в первые недели и месяцы его жизни, когда из-за недостаточности ферментовыделительной деятельности пищеварительных желез ребенка собственное пищеварение еще

не может полностью обеспечить потребности растущего организма. В дальнейшем повышается роль собственного пищеварения, обеспечиваемого секреторной и моторной деятельностью ЖКТ ребенка.

Нами выявлено, что ферментный состав грудного молока в первые сутки после родов – молозива – отличается от содержания гидролаз в созревающем молоке на пятые сутки после родов.

Так, у всех групп женщин общая протеолитическая активность молозива отличается более высокими показателями (в 4 раза превосходит показатели грудного молока). Амилолитическая активность уменьшается со степенью зрелости молока, однако это снижение не так выражено. Липолитическая активность грудного молока почти вдвое меньше, чем молозива. Щелочнофосфатазная активность в молозиве вдвое выше, чем в молоке на пятые сутки после родов.

Наблюдением за динамикой содержания гидролаз в плазме крови выявлено, что у контрольной группы активность плазмопепсиногена в 15 раз меньше, чем аналогичная активность фермента в молозиве. Такая же тенденция наблюдается и в отношении других гидролаз. По-видимому, такая связь гидролитической активности молока и ферментов, инкретируемых пищеварительными железами в кровь, - эволюционно обусловлена. Это необходимо для лактотрофного питания, которое осуществляется за счет гидролаз материнского молока, куда инкретируемые ферменты рекретируются.

Молозивно-лактотрофное пищеварение у новорожденных осуществляется за счет поступления протеолитических ферментов из крови матери в молозиво и молоко рекреторным путем.

Так, в процессе доставки пепсиногена с субстратами из амниотической жидкости и с грудным молоком происходит «зарядка» желудочно-кишечного тракта новорожденного ребенка этим энзимом и выведение излишков фермента из организма при актах дефекации при отсутствии стабильной

микрофлоры, использующей в последующем эти ферменты для своих «нужд».

Нами выявлено, что в моче ребенка с увеличением сроков жизни происходит повышение активности пепсиногена и амилазы, но снижение – щелочной фосфатазы и липазы. Отмечаются наименьшие показатели отношения АСТ/АЛТ – у беременных женщин с маловесным плодом, наибольшие – у беременных с крупным плодом.

Обнаружено большое количество пепсиногена в копрофильtrate, приготовленном из мекония, а также из кала новорожденного ребенка через пять суток. Что касается амилазы копрофильtrата, то выявлены конкурентные отношения с пепсиногеном, т.е. наблюдается пятикратное повышение амилалитической активности кала на пятые сутки жизни, тогда как протеолитическая активность в это время существенно снижается. Имеет место однонаправленная динамика изменений липолитической и щелочнофосфатазной активностей копрофильtrата со снижением на пятые сутки жизни у новорожденных детей.

Такова динамика изменений ферментного статуса по гидролазам и трансаминазам в организме при беременности по триместрам, во время родов и в послеродовой период. Показаны отдельные пути и механизмы поддержания постоянства энзимного состава биологических жидкостей.

Гомеостаз пищеварительных ферментов осуществляется системой взаимодействующих факторов, среди которых наиболее сложной является состояние беременности, включающий в себя материнский и плодный организмы. Связующее звено между ними – маточно-плацентарный барьер, обеспечивающий доставку питательных веществ и гидролаз, осуществляющих не только гематрофное питание, но и аутолитическое пищеварение у плода [6, 7, 144, 146], что доказывается избирательным распределением ферментов в биологических жидкостях, обеспечивая межсистемные и межорганизменные отношения [333]. Эти отношения могут рассматриваться через призму анаболических и регуляторных механизмов,

необходимых для роста и развития плода, формирования у него функций желудочно-кишечного тракта, процессов гидролиза и усвоения нутриентов им.

Таким образом, независимо от массы тела плода у беременных женщин сохраняются гомеостатические параметры в отношении ферментов пищеварительных желез.

Распределение ферментов по их активности в 13 биожидкостях и биосубстратах в системе мать – плод - новорожденный, взятых в конце третьего триместра беременности, во время родов и в послеродовый период, специфично для протеаз, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы и трансаминаз.

Наиболее интересные данные получены по протеолитической активности биологических жидкостей у небеременных и беременных женщин с различной массой тела плода.

Протеолитическая активность в широком спектре pH среды обеспечивается пепсиногеном (пепсином), катепсинами, а также трипсиногеном (трипсином).

Обнаружена различная протеолитическая активность в биологических жидкостях у беременных женщин [51, 52, 54].

Характерно распределение пепсиногена в системе «Мать – плод и новорожденный». Известно, что в организме матери инкретируются ферменты из различных пищеварительных желез [51, 52, 53, 125, 354], при этом только железы желудка поставляют в кровь пепсиноген, который оттуда поступает к плоду через амниоплацентарный барьер, через молозиво и материнское молоко к новорожденному и грудному ребенку и таким образом используется для аутолитического пищеварения [6, 7, 82, 144].

Нами выявлено, что пепсиназная активность проявляется при низких значениях pH=1,5 – 2,0 в сыворотке крови, слюне, моче, копрофильtrate беременных женщин, амниотической жидкости, экстракте плаценты,

молозиве, грудном молоке рожениц, первородном кале и моче ребенка на первые и пятые сутки жизни.

Так, в моче беременных женщин обнаруживается наибольшая протеолитическая активность за счет концентрационной способности почек в отношении пепсиногена (рис. 42).

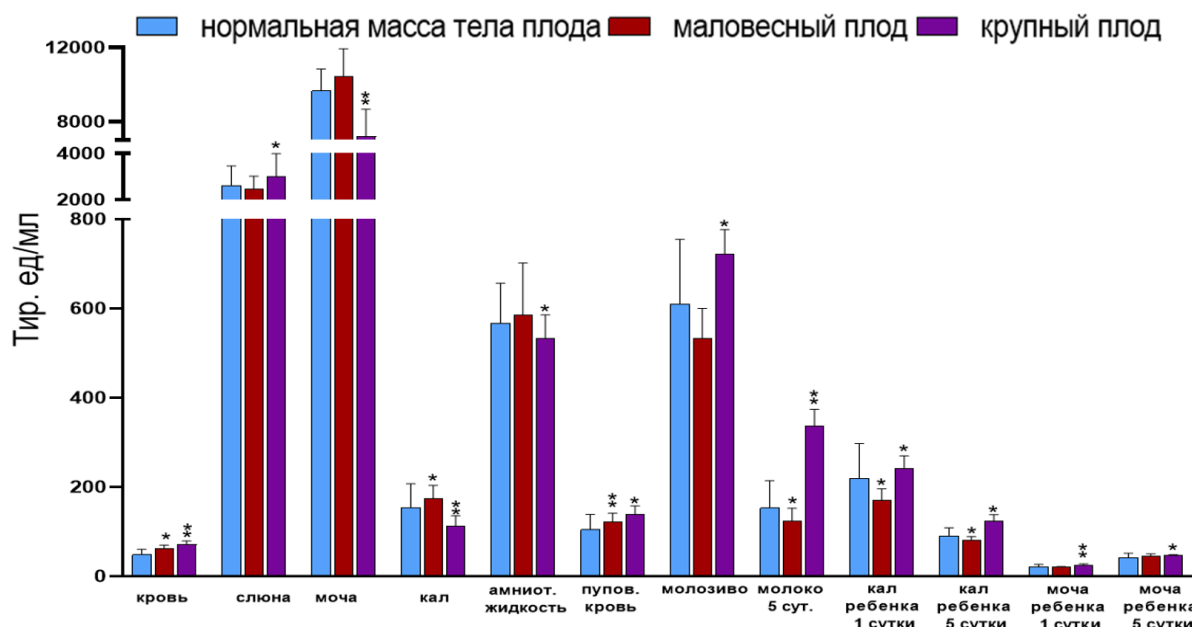


Рис. 42. Активность пепсиногена в биологических жидкостях у женщин в конце беременности, во время родов и в послеродовый период

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

В амниотической жидкости накапливаются значительные количества пепсиногена, что дает основание говорить о происхождении аутолитического пищеварения плода, который интенсивно заглатывает околоплодные воды, содержащие в своем составе белки и белковые компоненты как питательные вещества.

Слюнные железы обладают рекреторной способностью в отношении пепсиногена и других ферментов, поставляют во внутреннюю среду организма синтезируемые ими секреторные продукты и выводят в составе секретов циркулирующие в крови метаболиты [81]. Реализация экскреторной деятельности связана с проницаемостью гематосаливарного барьера, которая более высока у женщин с крупным плодом.

Пепсиная активность в копрофильtrate первородного кала больше, чем у ребенка на пятые сутки жизни, тогда как копрофильtrate беременных накануне родов содержит незначительные количества пепсиногена. Таким образом, у женщин наблюдается ретенция фермента за счет уменьшения экскреции в составе кала. Возможно, это связано и с использованием его микрофлорой кишечника.

В молозиве значительно больше содержится пепсиногена, чем в грудном молоке. У новорожденных в моче на первые и пятые сутки жизни уропепсиногена сравнительно мало, что свидетельствует о меньшем включении почек в гомеостазирование этого фермента.

Что касается амилалитического фермента, то его распределение в биожидкостях и в биосубстратах имеет иной характер с проявлением конкурентных отношений с пепсиногеном (рис. 43).

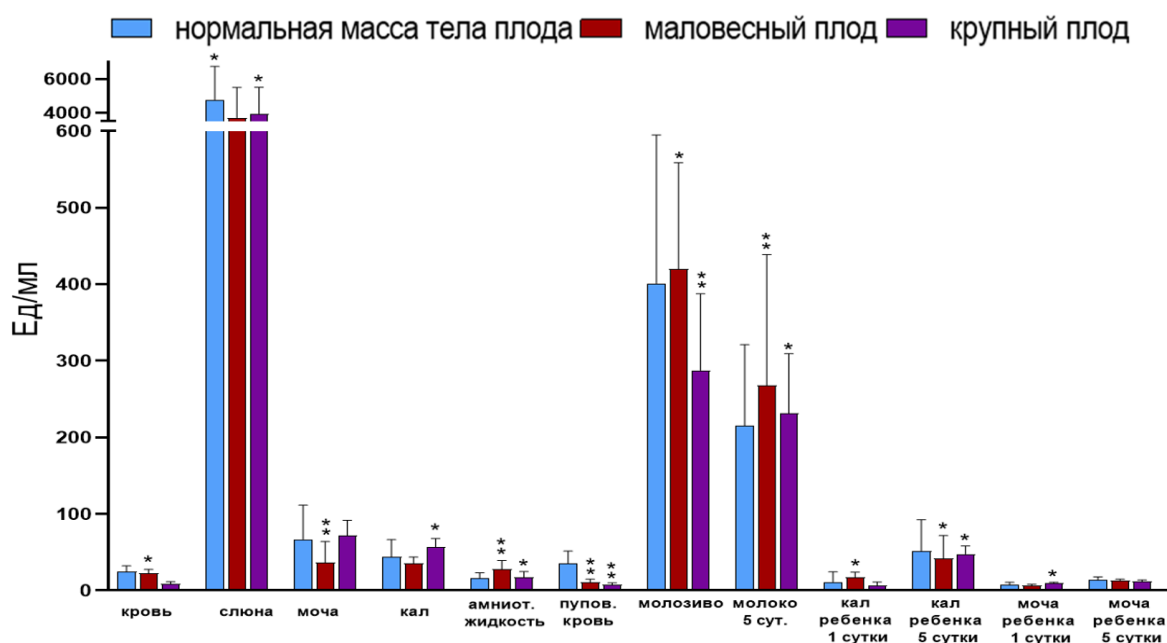


Рис. 43. Амилалитическая активность биологических жидкостей у женщин в конце беременности, во время родов и в послеродовый период

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

Поскольку амилаза продуцируется слюнными железами, её активность в слюне значительно превышает показатели других биологических сред, особенно у женщин с нормальной массой тела плода. При этом наибольшая

рекреция фермента в составе молозива и последующего грудного молока наблюдается у женщин с маловесным плодом. В остальных исследуемых биологических жидкостях всех групп наблюдается соответствие амилолитической активности уровням сывороточной активности у беременных.

Экскреция фермента с мочой и калом превышает его концентрации в амниотической жидкости и пуповинной крови. При этом в копрофильtrate детей на пятые сутки жизни регистрируется существенное повышение амилазной активности по сравнению с первыми сутками.

Щелочнофосфатазная активность достигает максимальных значений в амниотической жидкости и копрофильtrate, демонстрируя особо высокие показатели в меконии и образцах пятого дня жизни (рис. 44).

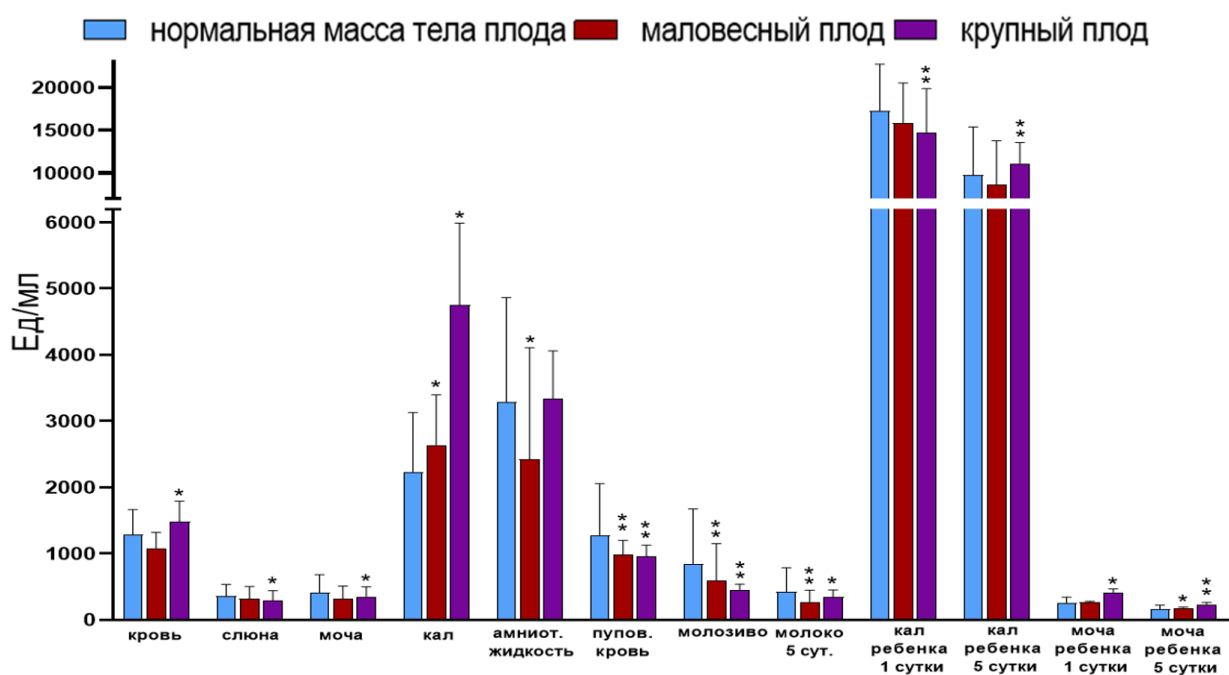


Рис. 44. Щелочнофосфатазная активность биологических жидкостей у женщин в конце беременности, во время родов и в послеродовой период

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

Указанные величины во всех исследуемых группах в 4 раза больше ($p < 0,001$), чем показатели копрофильtrate беременной женщины. Это можно объяснить выраженностью транспортных процессов в соответствующих

органах и тканях, а также продукцией в них щелочной фосфатазы как гидролазы фосфатных связей для энергизации функций организма.

Наиболее широко распространенным по изучению нами ферментов является липаза, к которой повышен интерес в настоящее время [82].

Источником ее считается не только поджелудочная железа, но и желудок, причем желудочная липаза, синтезируемая главными клетками желез, не требует обязательного эмульгирования субстрата желчью. Возможно, что существуют и другие инорганические липазы [78, 82].

При исследовании липолитической активности различных биожидкостей у женщин в конце беременности, во время родов и в послеродовый период нами выявлено, что наибольшей ферментативной активностью обладает молозиво с более высокими показателями у женщин с нормальной массой тела плода (рис. 45).

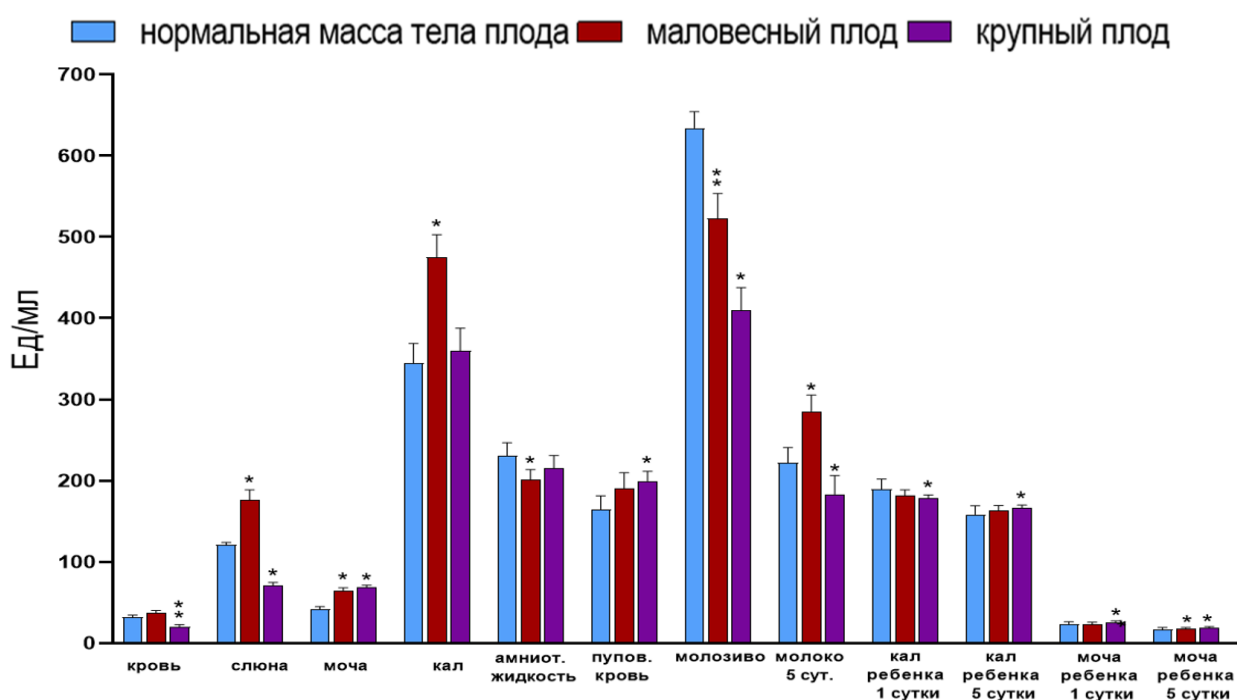


Рис. 45. Липолитическая активность биологических жидкостей у женщин в конце беременности, во время родов и в послеродовый период

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

В грудном молоке липолитическая активность становится вдвое ниже, чем в молозиве во всех группах исследуемых женщин. Это обеспечивает

надежный липолиз у новорожденных детей за счет аутолиза жировых веществ молока.

Достаточно много липазы выделяется в составе кала у новорожденных детей, но еще больше ее активность в копрофильtrate беременных женщин с различной массой тела плода, при этом наибольшая липолитическая активность отмечается у беременных женщин с маловесным плодом, наименьшая – у женщин с нормальной массой тела плода.

Большое количество липазы в амниотической жидкости и пуповинной крови связывается с ее участием в липолитическом гидролизе плода в отсутствии эффективной деятельности поджелудочной железы в этот период.

Как известно из литературы, АСТ является интегратором метаболизма, маркером центральной зоны катаболизма, а также индикатором перекисного окисления липидов, т.е. механизма цитолиза, в то время АЛТ – компонент глюкозоаланинового шунта, маркер периферической зоны катаболизма [119, 120].

Трансаминазы большую свою активность проявляли в пуповинной крови (рис. 46, 47).

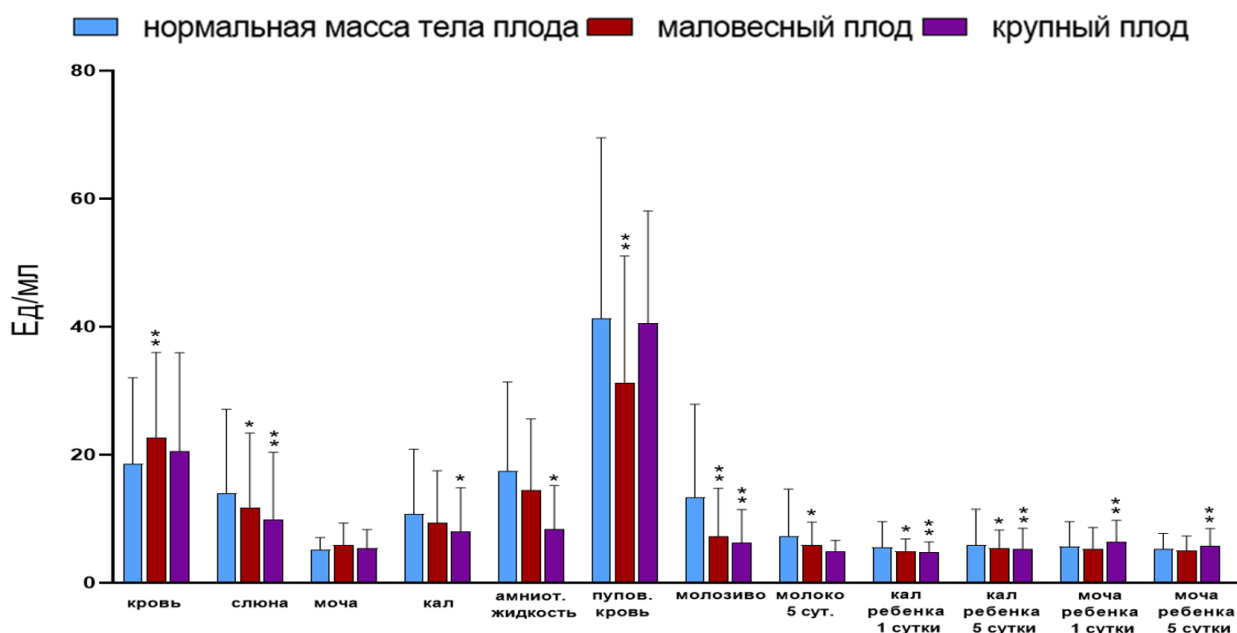


Рис. 46. Активность АСТ в биологических жидкостях у женщин в конце беременности, во время родов и в послеродовый период

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

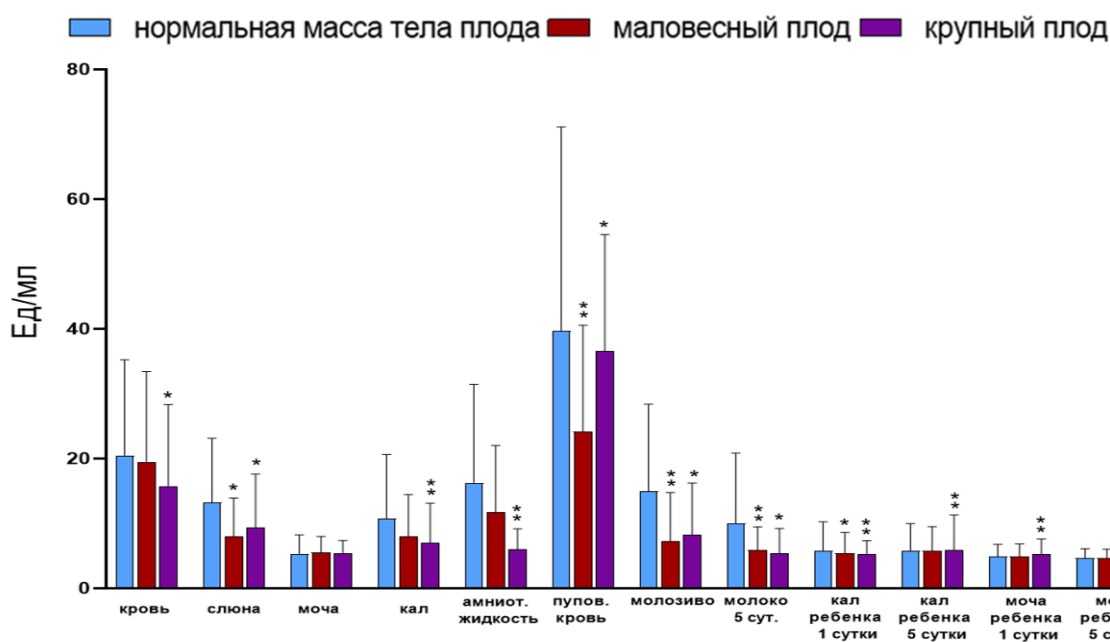


Рис. 47. Активность АЛТ в биологических жидкостях у беременных женщин в конце беременности, во время родов и в послеродовый период

(Примечание: значимость различий с показателями у беременных женщин с нормальной массой тела плода: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

По-видимому, это связано с тем, что АСТ и АЛТ при их оптимальном соотношении регулируют метаболические процессы в маточно-плацентарном барьере и его проницаемость, обеспечивая плодo-материнские отношения.

Полученные в ходе исследования данные о гомеостазе инкретируемых пищеварительными железами ферментов у беременных женщин подтверждают и детализируют современные представления о роли гидролаз в системе "Мать-плод-новорожденный-грудной ребенок". Установлено, что данные ферменты играют значительную роль как в метаболических процессах материнского организма, так и в обеспечении нормального развития плода, формируя единый функциональный метаболический континуум, опосредованный транспортом гидролаз через плацентарный барьер, амниотическую жидкость и грудное молоко.

Впервые проведено комплексное исследование активности гетерогенных по происхождению ферментов (амилаза, пепсиноген, щелочная фосфатаза, липаза, АСТ, АЛТ) в различных биологических жидкостях (сыворотка крови, моча, слюна, копрофильтрат, молозиво, грудное молоко,

амниотическая жидкость, пуповинная кровь). Изучен гомеостаз каждого из ферментов и конкурентные взаимоотношения за пути элиминации из кровотока посредством ренальных и экстраренальных механизмов. Продemonстрирована динамика изменения соотношения ферментативной активности по триместрам гестации, в родах и послеродовом периоде.

Инкретируемые пищеварительными железами ферменты, наряду с другими биологически активными соединениями, проявляют выраженные анаболические эффекты. Поддержание гомеостаза нутриентов и инкретируемых ферментов в организме беременной женщины, выступающей основным источником этих веществ для плода, обеспечивает его нормальное развитие и адекватное накопление массы тела.

Особый научный интерес представляет физиологическая роль инкреции - транспорта ферментов как в зимогенной, так и в активной форме во внутренние среды организма. Раскрыта полифункциональность инкретируемых гидролаз и биологическая значимость процессов транслокации и транцитоза ферментов в биологические среды. Установлено, что они выполняют регуляторную, анаболическую и транспортную функции [51, 55], формируя креаторную связь в системе мать-плод.

Процессы ассимиляции нутриентов, их анаболизм и катаболизм определяют состояние трофического статуса организма беременной женщины и, в последующем, плода. Плод оказывает модифицирующее влияние на обменные процессы в материнском организме, так как он является очагом роста с дифференцированной утилизацией аминокислот. Это необходимо для интенсивного накопления массы белка в биосистеме, что сопряжено с преимущественным потреблением структурного материала из организма матери. Наблюдается смещение равновесия в распределении азота белка в системе «Мать – плод – новорожденный – грудной ребенок».

Деятельность секреторного аппарата может оцениваться с помощью энзимного тестирования по гидролазам в крови и их выделению в составе

мочи, слюны и кала. Результаты этого тестирования в наших исследованиях использовались для оценки не только функционального состояния пищеварительной системы (беззондовым способом), но и для характеристики гомеостаза ферментов, путей его обеспечения. Оценивалась рекреция, ресекреция, экскреция гидролаз слюнными железами, почками и выделение их в составе кала. Такой подход к проблеме питания был продиктован экспериментальными доказательствами того, что ферменты участвуют не только в гидролизе полимеров пищи, но и в транспорте моносубстратных единиц в кровь, в последующем усвоении, утилизации в тканях и выведении продуктов распада из организма [53, 81, 82]. При нарушении белкового (аминокислотного) обмена в крови изменяется протеолитическая, углеводного – амилолитическая, жирового (липидного) – липолитическая активность.

Г.Г. Коротко описано взаимодействие сыворотки крови с основными нутриентами, названных им «субстратной конгрегацией сыворотки крови», которая обладает аффинностью по отношению к нутриентам [74, 78]. Таким образом, сыворотка крови выполняет метаболическую роль и является ведущим фактором в оценке трофической значимости внутренней среды организма. В этом отношении особая роль отводится сывороточным гидролазам (плазмопепсиногену, трипсиногену, амилазе, липазе и другим энзимам).

Описывая характеристики функциональной системы материнского организма в корпорации «Мать – плод – новорожденный – грудной ребенок», где обеспечиваются необходимые условия для нормального развития плода как конечного приспособительного результата, многими авторами мало уделяется внимание питанию, пищеварению, обмену веществ (в совокупности), а также интегрирующей роли пищеварительных ферментов в анаболических процессах [6, 53]. Имеются данные об исключительных особенностях функционального состояния печени и ее участие в анаболизме плода [72, 73]. Другие органы желудочно-кишечного тракта имеют меньшее

значение для жизнедеятельности плода [122, 123]. Поэтому первоочередным процессом является анаболизм с участием печени, связанной с пуповиной.

Таким образом, поступление в кровь ферментов из пищеварительного аппарата связано с их эндосекрецией (инкрецией), т.е. транспортом в кровь различными путями [53, 55, 79], включая трансцитоз. Пищеварительные ферменты крови являются информативным тестом состояния секреторного аппарата и применяются не только как беззондовый, но и инвазивный метод оценки пищеварительных желез. К беззондовым методам относят и учет экскреции ферментов почками и потовыми железами [53], а также рекрецию ферментов слюнными железами [51].

Кроме того, нами используется учет выделения ферментов из организма в составе кала (копрофильтрата). При этом характеризуется состояние каналов выведения ферментов из крови и из организма, которые участвуют в гомеостазировании пищеварительных гидролаз [54, 93, 124, 158].

Обладая анаболическими свойствами, инкретируемые ферменты используются для характеристики обменных процессов и участия печени в них [3, 74, 91, 93]. Нами постулируется участие гидролаз в формировании аквафетальной среды с ее компонентами и ее влияние на развитие плода [54, 55].

Инкретируемые ферменты участвуют в регуляторных процессах, осуществляя креаторную связь между органами, в том числе в желудочно-кишечном тракте [53]. При беременности такое взаимодействие осуществляется между материнским организмом и плодом, где ферменты матери и их фрагменты используются в качестве сигнальных молекул. Кроме того, гидролазы материнского происхождения используются плодом для амниотрофного питания и аутолитического пищеварения [6, 7, 53, 144]. В настоящее время это находит подтверждение в наших исследованиях у женщин с различной массой тела плода, которые ранее не были предметом комплексного изучения.

Особый интерес представляют данные о выделении гидролаз из крови путем рекреции и ресекреции у беременных по триместрам и в послеродовой период. Это имеет большое значение для саливадиагностики, позволяющей неинвазно диагностировать состояние ферментного гомеостаза у исследуемого контингента лиц. Ферменты, выделяемые слюнными железами и не разрушенные в желудке после заглатывания слюны, могут использоваться в гидролизе пищевых веществ, обеспечивая преемственность процессов, происходящих в прямоточном пищеварительном «конвейере» [76]. Что касается протеолитической активности слюны, то она, по нашим данным, в 20-25 раз превосходит таковую крови. Амилолитическую активность слюны обеспечивают s- и p- α -амилазы, т.е. собственно слюнная и рекреторная панкреатическая. Мы считаем, что определение амилолитической активности слюны может служить тестом состояния секреторной активности слюнных и поджелудочной желез и показателем гомеостаза этого фермента в крови беременных женщин с различной массой тела плода. Это же касается и других рекретируемых слюнными железами ферментов (щелочная фосфатаза, липаза, АСТ, АЛТ), имеющих свою специфику выделения в составе слюны.

По сравнению с мочой, в составе кала нами выявлена обратная динамика выделения гидролаз по их протеолитической, амилолитической, щелочнофосфатазной и липолитической активностям в копрофильтрате (разведение 1:4). Их больше у небеременных, при беременности уменьшаются в 2 раза, т.е. происходит ретенция ферментов в организме или же их утилизация с деградацией. Эти данные новы и поэтому не находят однозначного объяснения, хотя в целях сохранения гомеостаза такой механизм необходим.

Биохимическому составу околоплодных вод посвящено большое число работ. Так, многопланово изучены особенности метаболизма в системе «Мать – плацента - плод» П.И. Цапоком в 80-90-х годах прошлого столетия, который связал изменения биохимического поликомпонентного состава

амниотической жидкости с процессами нормального и нарушенного эмбрионального и фетального периодов развития организма. Что касается особенностей ферментного состава амниотической жидкости, то они были изучены в лаборатории профессора Г.Ф. Коротько на животных и в отношении беременных женщин. Судя по нашим данным, протеолитическая активность околоплодной жидкости сравнима с наличием фермента в моче беременных женщин. При рассмотрении активности гидролитических энзимов у беременных с различной массой тела плода установлено, что имеют место значимые их отличия по всем исследованным ферментам (пепсиноген, амилаза, щелочная фосфатаза, липаза, трансаминазы). Причем регистрируются разнонаправленные изменения их активности у исследуемых групп беременных женщин. Все это указывает на то, что одним из конечных приспособительных результатов беременности является формирование амниотической жидкости и ее компонентов, отражает многогранный процесс образования аквафетальной среды, окружающей плод и функционально контактирующей с ним.

Таким образом, инкретируемые пищеварительными железами ферменты участвуют в системной организации и межорганизменных отношениях беременной женщины и плода, матери и грудного ребенка через связующие звенья: кровь, околоплодную жидкость и грудное молоко, посредством которых осуществляются информационные и трофические влияния.

Выдвинута гипотеза о роли инкретируемых пищеварительными железами ферментов в межсистемных, межорганизменных связях материнского организма с плодом и грудным ребенком, об индуцирующем влиянии гидролаз матери на развитие собственного пищеварения плода и новорожденного ребенка, сменяющего аутолитическое пищеварение.

Наши исследования дополняют теорию раннего метаболического (пищевого) программирования ферментных систем пищеварительных органов, выдвинутую Н.М. Тимофеевой в лаборатории А.М. Уголева [135, 136].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гомеостаз пищеварительных ферментов в организме беременной женщины представляет собой сложный многокомпонентный процесс, включающий механизмы перераспределения и элиминации ферментов различными путями, а также их участие в формировании аквафетальной среды, обеспечивающей оптимальные условия для развития плода. Существенную роль в поддержании этого гомеостаза играют ренальные и экстраренальные пути выведения ферментов, имеющие особенности у женщин с различной массой тела плода.

Трансформация гомеостаза пищеварительных гидролаз при беременности носит адаптационно-приспособительный характер, при этом учитываются индивидуальные особенности материнского организма, включая массу тела, что имеет важное значение для оценки состояния беременной по параметрам ферментативного гомеостаза.

Закономерности секреторно-инкреторных и экскреторных процессов, рассматриваемые в системе "Мать-плацента-плод", продемонстрировали свою значимость для оценки компенсаторных изменений показателей пищеварительных ферментов, что обуславливает научный интерес к их дальнейшему изучению в системе "Мать-молоко-грудной ребенок".

Что касается ферментов крови плода, то источником их могут быть развивающиеся пищеварительные железы, инкретирующие амилазу и пепсиноген, а также материнский организм, из плазмы крови которого они трансплацентарно поступают в кровь плода, и, по-видимому, эти ферменты имеют определенное значение в гематрофном питании и участвуют в анаболизме развивающегося организма [74, 79, 141, 143, 144].

Из литературных источников известно, что механизмы происхождения гидролаз в крови могут быть разные. Так, предполагается их всасывание (резорбция) из полостей ЖКТ и протоков желез [74, 79].

Причиной поступления ферментов пищеварительных желез в кровь может быть разрушение их в glanduloцитах, апоптоз, инкреция через базолатеральные мембраны в интерстиций, а оттуда в кровь и лимфу [136, 137].

Относительное постоянство содержания и активности гидролаз пищеварительных желез в периферической крови обеспечивается сбалансированностью поступления ферментов и их зимогенных предшественников в кровь с последующей инактивацией, деградацией и экскрецией из макроорганизма [53, 55, 79, 81].

На содержание энзимов крови оказывает влияние ренальное и экстраренальное выделение ферментов из организма, а также факторы, способствующие депонированию, удержанию (ретенции) их в кровотоке и разрушению [53, 54, 55].

Ренальная (почки) и экстраренальная (потовые, слезные, слюнные и другие железы ЖКТ) рекреция и экскреция ферментов из организма, инкреция, депонирование, ретенция, ингибирование и деградация гидролаз являются факторами, обеспечивающими гомеостаз ферментов. Они свидетельствуют о его биологической актуальности в плане значимости циркуляции (рециклинга) гидролаз с этапным включением в функциональные блоки разного назначения [144, 147]. Это обстоятельство очень важно для системного подхода [6, 131, 144] в изучении функциональной системы «Мать - плод - новорожденный - грудной ребенок» [122, 123].

Появляется вопрос - каково значение эндосекреции (инкреции) гидролаз пищеварительными железами и какую роль они выполняют в течение беременности, как в организме матери, так и у плода?

Известно анаболическое влияние инкретируемых ферментов [53, 55]. Ими обладают пепсиноген, трипсиноген, амилаза, которые выполняют роль модификаторов гастроинтестинальных гормонов [3].

Эндосекреция ферментов - это обязательное условие ферментного гомеостаза, от которого могут зависеть анаболические и катаболические процессы в организме женщин при беременности [80, 82, 84]. Рекретируемые ферменты в составе околоплодной жидкости используются плодом при заглатывании ее для аутолитического пищеварения и амниотрофного питания [144, 146].

Питание - основной фактор гармоничного роста, внутриутробного развития плода и последующего поддержания здоровья и устойчивости организма к влиянию неблагоприятных факторов в системах «Материнский организм околоплодные воды - плод» и «Мать грудное молоко новорожденный грудной ребенок» [6, 7, 68]. Фетоплацентарный барьер обладает избирательной проницаемостью и участвует в формировании амниотической жидкости, которая на определенном этапе онтогенеза является одним из источников питания плода, заглатывающего околоплодные воды, содержащие полимерные субстраты и ферменты, гидролизующие их в соответствующих условиях среды [6, 144, 147, 155].

Обнаружение гидролитической активности в лимфе, крови, ликворе, моче, слезах, бронхиальных смывах, копрофильtrate, амниотической жидкости, пуповинной крови, материнском молоке в условиях, соответствующих активации ферментов пищеварительных желез (пепсиногена, амилазы, щелочной фосфатазы) в ЖКТ, решает вопрос о рекреторно-эксреторном происхождении гидролаз в названных средах и поднимает проблему физиологической значимости инкреции ферментов [71, 72, 74, 76, 78, 79]. Систематические клинико-лабораторные исследования в плане мониторинга беременных женщин и рожениц позволили констатировать и подтвердить отдельные версии о связях, осуществляемых последовательно происходящими периодами (гематотрофным, амниотрофным и молозивно-лактотрофным) развития организма [68, 82]. За счет этого обеспечивается аутолитическое пищеварение с участием

инкретируемых пищеварительными железами ферментов беременных и лактирующих женщин [84].

Таким образом, транспортируемые из крови матери в амниотическую жидкость и материнское молоко инкретируемые ферменты совместно с гормонами общего действия и регуляторными пептидами способствуют становлению собственного пищеварения и развитию детского организма.

При анализе исследованных показателей ферментного гомеостаза у женщин по триместрам беременности и после родов впервые выявлены особенности гомеостазирования комплекса инкретируемых пищеварительными железами гидролаз. Изучены основные пути реализации гомеостаза гидролаз путем включения гомеокинетических механизмов. По активности амилазы, пепсиногена, щелочной фосфатазы, липазы и трансаминаз (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови, амниотической жидкости, моче, слюне и кале (копрофильtrate), пуповинной крови, молозиве и грудном молоке, а также в моче и копрофильtrate ребенка на первые и пятые сутки жизни оценивалось состояние секреторного аппарата и инкреция (эндосекреция) ферментов, их рекреция и экскреция почками, слюнными железами и кишечником, транспорт гидролаз в аквафетальную среду. Ферменты амниотической жидкости используются плодом в процессе амниотрофного питания и аутолитического пищеварения. По оценке зрелости и трофике новорожденного ребенка определялась эффективность увеличения инкреции и экскреции ферментов в процессе беременности, особенно в третьем триместре. Инкретируемые пищеварительными железами ферменты, выделяясь из крови различными путями (рекреция, ресекреция, экскреция), идентифицируются по своей гидролитической активности в биожидкостях организма беременной женщины. Они являются индикаторными ферментами, информирующими о состоянии ферментовыделительной деятельности секреторного аппарата желудочно-кишечного тракта в зависимости от их органного происхождения (слюнные железы — α -амилаза и липаза, желудок — пепсиноген и липаза,

поджелудочная железа – α -амилаза и липаза, кишечник и костная ткань – щелочная фосфатаза, печень и кишечник - аминотрансферазы).

Проведенные исследования демонстрируют, что гидролитическая активность мочи, слюны и кала служит показателем функционального состояния не только желез-продуцентов ферментов, но и органов, ответственных за элиминацию гидролаз из кровотока. Эти гидролазы впоследствии могут включаться в гидролитические процессы и утилизироваться плодом в анаболических целях. Существует предположение, что инкретируемые ферменты, их фрагменты и пептидные компоненты выполняют сигнальные функции и участвуют в регуляции отдельных физиологических процессов, обеспечивая интеграцию органов по принципу креаторной связи, особенно в системе "Мать-плод-новорожденный-грудной ребенок". При этом амниотическая жидкость, помимо своей основной функции, представляет собой питательную среду, содержащую комплекс гидролаз, которые используются плодом в процессах аутолитического пищеварения.

Установлено, что при беременности в поддержание гомеостаза инкретируемых гидролаз вовлекаются каналы коммуникации между материнским организмом и развивающимся плодом. Через амниоплацентарный барьер ферменты транспортируются для обеспечения трофики плода, а в последующем межорганизменные взаимодействия поддерживаются посредством молозивно-лактотрофного питания с аутолитическим пищеварением у ребенка, осуществляемого с помощью гидролаз, инкретируемых в кровь матери и рекретируемых в секрет молочных желез.

Выявлены особенности гомеостаза инкретируемых пищеварительными железами гидролаз у женщин с различной массой тела плода, а также установлена корреляция между гидролитической активностью

амниотической жидкости и показателями трофики и зрелости плода по шкале Апгар.

На основании результатов собственных исследований и данных литературы сформулирована следующая выдвигаемая нами концепция: инкретируемые в кровь пищеварительные ферменты выполняют ряд функций, участвуя в анаболических, регуляторных процессах, межорганных и межорганизменных связях у беременных и кормящих женщин в системе «Мать – плод – новорожденный – грудной ребенок» посредством амниотической жидкости, молозива и грудного молока, содержащих нутриенты и соответствующие гидролазы для гематотрофного, амниотрофного питания и аутолитического пищеварения развивающегося плода. Показатели трофики новорожденного ребенка зависят от питания матери и ферментного гомеостаза у беременных женщин.

Результаты нашей работы расширяют представление об информативности учета гидролитической активности биологических жидкостей, содержащих инкретируемые пищеварительными железами ферменты у женщин в течение гестационного и послеродового периодов, а также о биологической значимости гомеостазирования гидролаз в организме матери для развития плода в околоплодной среде, новорожденного в послеродовом периоде.

ВЫВОДЫ

1. В биологических жидкостях системы «Мать – плод – новорожденный-грудной ребенок» избирательно специфически распределены инкретируемые в материнском организме пищеварительные ферменты, обнаруживаемые по протеолитической, амилалитической, липолитической, щелочнофосфатазной активностям плазмы (сыворотки) крови, слюны, мочи, копрофильтрата и амниотической жидкости.
2. Наиболее значимые изменения у беременных женщин по сравнению с небеременными наблюдались по протеолитической активности слюны и мочи, амилалитической активности слюны, липолитической и щелочнофосфатазной активностей копрофильтрата, трансаминазной активности пуповинной крови.
3. Наиболее высокая протеолитическая активность в ходе беременности отмечена в слюне и в моче; при этом активность пепсиногена в слюне увеличивается по мере увеличения срока беременности. После родов происходит значимое снижение активности пепсиногена в слюне и в моче и разнонаправленные изменения – в копрофильтрате; пепсиназная активность молозива существенно выше, чем грудного молока.
4. Максимальная активность амилазы при беременности имеет место в слюне, минимальная – в сыворотке крови; активность амилазы значимо ниже в моче у беременных с маловесным плодом, чем у женщин с нормальной массой тела плода. В ходе беременности происходит нарастание активности амилазы в слюне и в моче, после родов активность амилазы снижается в копрофильтрате и слюне. Высокая активность амилазы в молозиве и грудном молоке свидетельствует о ее рекреции в секрет молочных желез.
5. На протяжении беременности выявлено значимое повышение активности липазы в сыворотке крови и в слюне с наибольшими значениями показателей у женщин с маловесным плодом. В копрофильтрате

наблюдалось увеличение показателей фермента по сравнению с контролем в I триместре и снижение – во II и III триместре беременности.

6. В сыворотке крови и копрофильtrate во время беременности отмечаются более выраженные изменения уровня щелочной фосфатазы по сравнению с его ренальным путем выделения из организма. Наибольшее содержание щелочной фосфатазы обнаружено в кале ребенка на первые и пятые сутки жизни, плаценте и амниотической жидкости.
7. Активность трансаминаз определяется во всех исследуемых биожидкостях с наибольшим содержанием в плаценте у беременных с крупным плодом и пуповинной крови у беременных с нормальной массой тела плода.
8. У беременных женщин с нарушением углеводного обмена наблюдаются значимые различия активности амилазы и щелочной фосфатазы в пуповинной крови и плаценте по сравнению с женщинами без данной патологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основе данных о внутриутробных и внеутробных связях между показателями гомеостаза материнского организма, плода и новорожденного посредством обмена ферментов могут быть разработаны методы энзимологической оценки адекватности рациона питания беременной женщины и ребенка, а также способы коррекции ферментного гомеостаза энзимотерапией.
2. Рекомендуется использовать неинвазивные методы оценки состояния секреторного аппарата желудочно-кишечного тракта у беременных женщин и кормящих грудью матерей, используя саливадиагностику, уроэнзимодигностику и копроэнзимодигностику по ферментному составу слюны, мочи и кала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аболян Л.В. Значение исключительно грудного вскармливания для здоровья, физического и нервно-психического развития детей первого года жизни (на примере г. Волгоград) / Л.В. Аболян, Т.К. Бердикова, В.Е. Ломовских с соавт. // Педиатрия. – 2005. - №5. – С. 53 – 57.
2. Агаджанян Н.А. Физиология человека. Учебник (курс лекций) / Н.А. Агаджанян, В.И. Циркин. – СПб.: Сотис, 1998. – 526 с.
3. Алейник В.А. Влияние экзогенного панкреатического воздействия на показатели секреции желудочных желез / В.А. Алейник // Успехи современного естествознания. – 2004. - №6. – Приложение №1. – С. 238 – 240.
4. Алексеев В.В., Медицинские лабораторные технологии / В.В. Алексеев, А.Н. Алипов, В.А. Андреев и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Том 2 – 792 с.
5. Аржанова О.Н. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение / О.Н. Аржанова. – СПб.: ООО «Н-Л», 2002. – 68 с.
6. Аршавский И.А. О смене типов питания и пищеварения в онтогенезе / И.А. Аршавский, М.П. Немец // Успехи физиол. наук. - 2006. - Т.27. - № 1. - С. 109 -129.
7. Аршавский И.А. Механизмы онто- и геронтогенеза у представителей класса млекопитающих / И.А. Аршавский // Успехи физиологических наук. – 1998. – Т. 29. - №4. – С. 93 – 107.
8. Ашмарин И.П. Регуляторные пептиды. Общее и избранные разделы проблемы / И.П. Ашмарин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Приложение №25. – Том 15. - №15. – С. 11 – 15.
9. Ашмарин И.П. Регуляторные фрагменты коллагена в гомеостазе слизистой оболочки желудка / И.П. Ашмарин, Г.Е. Самонина, К.Е. Бадмаева, З.В. Балаева, Б.В. Васильковский, Ю.А. Золотарев // Успехи физиологических наук. – 2006. – Том 37. - №2. – С. 11 – 18.

10. Барабадзе Н.А. Биохимические основы угрожающих преждевременных родов / Н.А. Барабадзе // Медицинские новости Грузии. – 2002. - №1. – С. 59 – 61.
11. Беда Н.А. Плацентарная щелочная фосфатаза и острофазовые белки в иммунохимической оценке течения беременности и некоторых онкопатологий: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Беда Н.А. – Астрахань, 2002. – 19с.
12. Беженарь В.Ф. Факторы риска и пути предотвращения преждевременных родов. / В.Ф. Беженарь, Л.А., Д.О. Иванов, О.Л. Красногорская // Педиатр. – 2023. – Том 14. - №6. – С.5–13.
13. Белоусова Е.А. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии / Е.А. Белоусова, А.Р. Златкина, Н.А. Морозова, Н.Н. Тишкина // Фарматека. – 2003. - №7. – С. 39 – 44.
14. Боровик Т.Э. Оценка проницаемости кишечного барьера у детей первого года жизни с нарушениями функции кишечника / Т.Э. Боровик, И.В. Гмошинский, В.К. Мазо с соавт. // Российский педиатрический журнал. – 2002. - №4. – С. 7 – 10.
15. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов / В. Боровиков. – СПб., 2003. – 420 с.
16. Боташева Т.Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности системы «мать-плацента-плод» при нормальном и осложненном течении беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Боташева Т.Л. – Москва, 1999. – 37 с.
17. Булгакова В. А. Саливадиагностика уровня эндогенных и экзогенных компонентов крови: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Булгакова В.А. – Краснодар, 1999. – 17 с.
18. Бурков С.Г. Состояние поджелудочной железы у женщин в период беременности / С.Г. Бурков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – Т.9. - №5. – С. 10 – 13.

19. Бутабаев М.Т. Ферментный спектр слюны при активных состояниях животных и человека: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук / Бутабаев М.Т. - Ташкент, 1993. - 20 с.
20. Бутабаева Ж.Б. Прогностическая значимость иммунобиологического и микроэлементного состава грудного молока при цитомегаловирусной инфекции в формировании здоровья детей и способы коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бутабаева Ж.Б. – Екатеринбург, 2006. – 21 с.
21. Василевская Н.Л. Современное представление о распространенных «альтернативных» диетах / Н.Л. Василевская // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. - № 4. – С. 148 – 155.
22. Васильев А.Г. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах / А.Г. Васильев, К.В. Морозова, Т.В. Брус, М.М. Забежинский, А.А. Кравцова, Л.Д. Балашов, А.В. Васильева, С.С. Пюрвеев, А.Н. Косова // Российские биомедицинские исследования –2022. Том 7. -№1. – С. 44–59.
23. Веремеенко К.Н. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии / К.Н. Веремеенко, В.Е. Досенко, А.И. Кизим, А.И. Терзов // Врачебное дело. – 2000. - № 2. - С. 3 - 11.
24. Витько Н.Ю. Патоморфологическая характеристика отдельных звеньев системы мать-плацента-плод при преждевременных родах / Н.Ю. Витько // Акушерство и гинекология. – 2002. - №3. – С. 25 – 27.
25. Волкова Н.И. Гестационный сахарный диабет: проблемы современного скрининга / Н.И. Волкова, С.О. Паненко// Сахарный диабет. – 2022. - № 1. – С. 72–80
26. Восканян С.Э. Морфофункциональная организация протоковой системы поджелудочной и крупных слюнных желез / С.Э. Восканян, Г.Ф. Коротько, Т.М. Макарова, М.Р. Сапин // Тез. докл. XVIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. - Казань, 2001. - С. 321.

27. Восканян С.Э. Дуоденальная энзимокоррекция панкреатической секреции – теоретические и прикладные аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Восканян С.Э. – Краснодар, 2000. – 21 с.
28. Вохмянина Т.Г. Особенности гомеостазирования ферментов пищеварительных желез у людей пожилого возраста с алкогольной зависимостью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Вохмянина Т.Г. - Киров, 2006. – 19 с.
29. Вохмянина Т.Г. Роль печени в ферментном гомеостазировании у пожилых людей с алкогольной зависимостью и без нее / Т.Г. Вохмянина, Е.А. Мамедова, Н.Ф. Камакин // Экология человека. – 2007. - №1. – С. 44–49.
30. Гильямирова Ф.Н. Визуализация патохимических нарушений в организме путем изучения показателей метаболизма в ротовой жидкости / Ф.Н. Гильямирова, Н.И. Гергель, Э.М. Гильямиров, Ю.В. Первова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - № 9. – С 37.
31. Гладкий Е.Ю. Клинико-экспериментальные аспекты функциональной топографии панкреатодуоденального комплекса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гладкий Е.Ю. – Краснодар, 2000. – 19 с.
32. Горшков В.А. Солянокислая секреция и кислотно-протеолитическая активность желудка *in vivo* / В.А. Горшков, Т.Н. Жигалова, Е.Б. Авалуева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. - №1. – С. 78 – 84.
33. Григорьев И. В. Роль биохимического исследования слюны в диагностике заболеваний / И. В. Григорьев, А. А. Чиркин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – №6. – С. 18-20.
34. Григорян О.Р. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете / О.Р. Григорян, Р.К. Михеев, А.Н. Куринова и др // Проблемы эндокринологии. – 2021. - № 3. – С. 78–86.
35. Громашевская Л.Л. Различия ферментативной активности сыворотки крови у здоровых людей в зависимости от возраста и пола (обзор) / Л.Л.

- Громашевская, М.Г. Касаткина // Лабораторное дело. – 1990. - № 5. – С. 4 – 10.
36. Гудков Г.В. Состояние функциональной системы мать-плацента-плод при нормальной и осложненной гестозом беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гудков Г.В. – Краснодар, 2001. – 22 с.
37. Гутикова Л.В. Качественный состав грудного молока у родильниц с гестозом / Л.В. Гутикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. - №5. – С. 20 – 22.
38. Данилов А.А. Особенности изменчивости плаценты у женщин с нормальной и патологически протекавшей беременностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Данилов А.А. – Томск, 2004. – 21 с.
39. Делекторская Л.Н. Ферменты в моче: диагностические и методические аспекты (обзор литературы) / Л.Н. Делекторская, И.Д. Ертанов, Д.Ю. Окунев // Лабораторное дело. – 1998. - № 9. – С. 3–8.
40. Демидова Т.Ю. Патологические аспекты развития гестационного сахарного диабета / Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. Т. 3. - № 10. – С. 86–91.
41. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна / А.Б. Денисов // М.: Изд. РАМН, 2003. – 136 с.
42. Додхоева М.Ф. Особенности течения беременности, родов и неонатальных исходов при дефиците массы тела у женщин / М.В. Додхоева, Н.Т. Кошелева, В.Н. Пирусов с соавт. // Акушерство и гинекология. – 2001. - №4. – С. 39 – 42.
43. Доронин А.Ф. Функциональное питание / А.Ф. Доронин, Б.А. Шендеров. – М.: Изд-во «Грант», 2002. - 295 с.
44. Евсеенко Д.А. Морфологические изменения в плаценте при осложненном течении беременности и состоянии здоровья новорожденных / Д.А. Евсеенко, Н.И. Цирельников // Педиатрия. – 2000. - №3. – С. 11 – 13.
45. Железнякова Е.В. Особенности адаптационной реакции при физиологической и осложненной беременности в зависимости от

- стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Железнякова Е.В. – Ростов-на-Дону, 2003. – 23 с.
46. Жияева О.Д. Клинико-анатомические особенности системы мать-плацента-плод при течении беременности на фоне железодефицитной анемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Жияева О.Д. – Москва, 2005. – 22 с.
 47. Зайцева О.Е. Особенности накопления микроэлементов в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной гестозом беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Зайцева Ольга Евгеньевна. – Москва, 2006. – 19 с.
 48. Зайчик А. Ш. Общая патохимия / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 688с.
 49. Зилов В.Г. Элементы информационной биологии и медицины / В.Г. Зилов, К.В. Судаков, О.И. Эпштейн. – М.: МГУЛ, 2000. – 248 с.
 50. Иванов Д.О. Руководство по перинатологии. / Д.О. Иванов, Е.В. Аврелькина, Ю.С. Александрович, Е.И. Алешина// СПб: Информ-Навигатор, 2019. – Том 1. 6-е. изд. – 936 с.
 51. Кадиров Ш.К. Механизмы трансформации ферментного и пептидного спектров слюны и роль слюнных желез в ферментном гомеостазе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Кадиров Ш.К. – Томск, 1993. – 37 с.
 52. Кадиров Ш.К. Ферментный спектр крови, слюны и мочи у женщин с различным течением беременности / Ш.К. Кадиров, Н.Ф. Камакин с соавт. // Вятский медицинский вестник. – 2006. - № 1. - С. 38 – 41.
 53. Камакин Н.Ф. Пути гомеостатирования в крови инкретируемых пищеварительными железами гидролаз, их анаболическая и регуляторная роль: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Камакин Н.Ф. - Томск, 1985. - 28 с.
 54. Камакин Н.Ф. Трофологические аспекты инкреции ферментов пищеварительными железами / Н.Ф. Камакин, Е.В. Колодкина, Н.И. Саламайкин // Тез. докл. IV Международного конгресса «Парентеральное и энтеральное питание». – М., 2000. – С. 31 – 32.

55. Камакин Н.Ф. Общая протеолитическая активность биологических жидкостей в системе «Мать – плацента – плод и новорожденный» и ее происхождение / Н.Ф. Камакин, Е.В. Колодкина, Н.И. Саламайкин, Т.Ф. Семенова // Материалы III – IV Международных научных семинаров 2001-2002 «Биотехнология, экология, медицина» под ред. А.Ф. Труфанова. – Москва – Киров: Экспресс, 2002. – С. 28 – 32.
56. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. Т.1. 495с.; Т.2. 463с.
57. Кахраманова В.А. Функциональное состояние печени у женщин, перенесших гестоз беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кахраманова В.А. – Москва, 2007. – 26 с.
58. Кветной И.М. Роль диффузной эндокринной системы желудочно-кишечного тракта в патологии органов пищеварения / И.Н. Кветной // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение №25. – 2005. – Том 15. - №5. – С. 89 – 97.
59. Ким А. Регуляция энзимного гомеостаза фетоплацентарной системы / А.Ким // Проблемы беременности. – 2002. – №5. – С. 39-42.
60. Киракосян Л.С. Состояние фетоплацентарной системы у беременных с аномалиями развития почек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Киракосян Л.С. – Москва, 2005. – 23 с.
61. Клешеногов С.А. Нейрогуморальные взаимоотношения при физиологически протекающей беременности / С.А. Клешеногов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2001. - №1, 3. – С. 25 – 31.
62. Колодкина Е.В. Участие пищеварительных гидролаз материнского молока в аутолитическом пищеварении новорожденных / Е.В. Колодкина, Н.Ф. Камакин, С.Ю. Фетисова // Экология человека. – 2002. - №1. – С. 49 – 50.

63. Колодкина Е.В. Роль околоплодных вод в амниотрофном питании плода: трофологические и экологические аспекты / Е.В. Колодкина, Н.Ф. Камакин, Т.Ф. Семенова // Экология человека. – 2002. - №2. – С. 31 – 33.
64. Колодкина Е.В. О происхождении общей протеолитической активности биологических жидкостей в системе «Мать-плод и новорожденный» / Е.В. Колодкина, Н.Ф. Камакин, Т.Ф. Семенова // Экология человека. – 2003, № 3. - С. 17-20.
65. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада – Х, 2000. – 488 с.
66. Комарова Л. Г. Новые представления о функции слюнных желез в организме (клинико-биохимические аспекты) / Л. Г. Комарова, О. П. Алексеева. – Н. Новгород, 1994. – 96с.
67. Комарова Л.Г. Саливалогиия / Л.Г. Комарова, О.П. Алексеева. – Н.Новгород: НГМА, 2016. – 180 с.
68. Конь И.Я. Современные представления о питании детей в раннем постнатальном периоде / И.Я. Конь // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. Т.XI. - № 4. - С. 63 - 65.
69. Конь И.Я. Состояние микрофлоры кишечника у детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания / И.Я. Конь, А.И. Сафронова, Т.Н. Сорвачева // Российский педиатрический журнал. – 2002. - №1. – С. 7 – 11.
70. Коротько Г.Ф. Роль слюнных желез в обеспечении относительного постоянства гидролитической активности крови / Г.Ф. Коротько, Ш.К. Кадиров // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Том 80. - №8. – С. 108 – 117.
71. Коротько Г.Ф. Дигестивный и регуляторный эффекты липолитической активности химуса / Г.Ф. Коротько // Клиническая медицина. – 2001. - №11. – С. 8 – 12.
72. Коротько Г.Ф. Морфофункциональная организация протоковой системы поджелудочной и крупных слюнных желез / Г.Ф. Коротько, С.Э. Восканян,

- Т.Н. Макарова, М.Р. Сапин // Тез. докладов 18 съезда физиологов общества им. И.П. Павлова. – Казань, 2001. – С. 229 – 234.
73. Коротько Г.Ф. Применение ингибитора слюнной α -амилазы в биохимическом исследовании слюны / Г.Ф. Коротько, В.А. Булгакова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - №3. – С. 20 – 22.
74. Коротько Г.Ф. Рекреция ферментов и гормонов экзокринными железами / Г.Ф. Коротько // Успехи физиологических наук. – 2018. – Том 34. - №2. – С. 21 – 32.
75. Коротько Г.Ф. Системная регуляция эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса / Г.Ф. Коротько // Кубанский научный медицинский вестник. – 2003. – Том 67. - №6. – С. 28 – 31.
76. Коротько Г.Ф. Конвейерный принцип организации пищеварения / Г.Ф. Коротько // Вестник интенсивной терапии. – 2004. - №5. – С. 6 – 9.
77. Коротько Г.Ф. Дифференцированность эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса человека / Г.Ф. Коротько, Е.Г. Пылева, Т.Г. Косян // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 2004. – Том 90. - №1. – С. 106 – 112.
78. Коротько Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. Второе дополненное издание / Г.Ф. Коротько. – Краснодар: КГМУ, 2005. – 312 с.
79. Коротько Г.Ф. Эндосекреция ферментов в модуляции деятельности пищеварительных желез / Г.Ф. Коротько // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение №25. – 2005. – Том 15. - №15. – С. 97 – 104.
80. Коротько Г.Ф. Адекватность характеристики ферментовыделительной деятельности желудочных желез / Г.Ф. Коротько, М.А. Плешкова // Вестник интенсивной терапии. – 2005. - №5. – С. 249 – 253.
81. Коротько Г.Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики / Г.Ф. Коротько. – М.: ИД «Академия Естествознания», 2015. – 192 с.
82. Коротько Г.Ф. Желудочное пищеварение / Г.Ф. Коротько. – Краснодар: ООО БК «Группа Б», 2007. – 256 с.

83. Коротко Г.Ф. Рекреторная деятельность слюнных желез в неинвазивной гормоно- и ферментодиагностике / Г.Ф. Коротко, Л.П. Готовцева, И.В. Еричев // Вестник интенсивной терапии. – 2015. - №5. – С. 225–229.
84. Коротко Г.Ф. Рециркуляция и адаптация ферментов секреции пищеварительных желез / Г.Ф. Коротко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. - №4. – С. 138-152
85. Кочиева С.К. Актуальные вопросы послеродового периода / С.К. Кочиева, Е.А. Чернуха, Н.А. Короткова с соавт. // Акушерство и гинекология. – 2002. - №1. – С. 6 – 8.
86. Кошелева О.В. Аномальное повышение уровня щелочной фосфатазы у беременной женщин с холестатическим гепатозом / О.В. Кошелева, М.А. Качковский // Медицинский вестник Баркортастана. – 2018. - №13. – С. 79-83
87. Краснова Е.Е. Функциональное состояние гемато-саливарного барьера у детей с гастродуоденальными заболеваниями / Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов, Е.Ю. Егорова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005, № 3. – С. 80 – 84.
88. Кузнецов А. П. Желудочно-кишечный тракт и стресс / А. П. Кузнецов, А. В. Речкалов, Л. Н. Смелышева. – Курган: Изд-во КГУ, 2004. – 254 с.
89. Кулаков В.И. Преждевременные роды / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко. – М.: Медицина, 2002. – 173 с.
90. Курбанова Ф.А. Морфо-функциональные особенности фетоплацентарной системы при преждевременных родах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Курбанова Ф.А. – Москва, 2002. – 22 с.
91. Курзанов А.Н. Опиоидные пептиды и пищеварительная система / А.Н. Курзанов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение №25. – 2005. – Том 15. - №5. – С. 47 – 58.
92. Лихарева В.В. Изучение специфичности энтеропептидазы на примере химически модифицированных трипсина и трипсиногена / В.В. Лихарева, А.Г. Михайлова, Л.Д. Румш // Успехи современного естествознания. – 2004. – Том 2. – Приложение №1. – С. 74 – 75.

93. Лопатина Л.А. Гомеостаз пищеварительных ферментов в норме и при морфофункциональных изменениях печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Лопатина Л.А. - Архангельск, 1998. - 20 с.
94. Луцева О.А. Активность изоферментов щелочной фосфатазы при различных воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта / О.А. Луцева, А.В. Коханов, А.А. Мусагалиев, М.Ю. Воронкова // Научное обозрение. Медицинские наук. – 2019. - №1. – С. 26-31
95. Лытаев С.А. Медицинская субъектология в педиатрии: учебно-методическое пособие. / С.А Лытаев, А.Ю Чудаков, Н.В Скребцова, В.В. Гайворонская // СПб: Медицинский институт Академии социальных технологий, 2019. – С 52
96. Лященко Ю.Н. Основы энтерального питания / Ю.Н. Лященко, А.Б. Петухов. – М.: «Вега Интел XXI», 2001. – 304 с.
97. Макарова Т.М. Протоки больших слюнных и поджелудочной желез в гидрологическом приближении / Т.М. Макарова, С.Э. Восканян, Г.Ф. Коротько, М.И. Малышев // Мат. 18 Всероссийской научной конференции с международным участием «Физиология и патология пищеварения». – Краснодар, 2002. – С. 131.
98. Мари Р. Биохимия человека / Р. Мари, Д. Греннер. – М.: Мир, 2016. – 214 с.
99. Матвиенко Н.А. Система мать-плацента-плод при высоком риске внутриутробного инфицирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Матвиенко Н.А. – Москва, 2000. – 20 с.
100. Меньшиков В.В. Проблемы неинвазивной диагностики в клинической лаборатории: материалы исследования и методы / В.В. Меньшиков. - М., 2016. - 218 с.
101. Меньшиков В.В. Лабораторные исследования возле пациента (лекция) / В.В. Меньшиков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - № 4. – С. 23 – 34.

102. Милованов А.П. Плацента – регулятор гомеостаза матери / А.П. Милованов, А.П. Кирющенко, Р.Р. Шмаков с соавт. // Акушерство и гинекология. – 2001. - №3. – С. 3 – 6.
103. Михеева И.Г. Влияние грудного вскармливания на нервно-психическое развитие детей первого года жизни / И.Г. Михеева, О.Б. Курасова, С.А. Краснолобова с соавт. // Педиатрия. – 2003. - №6. – С. 83 – 85.
104. Морозов В.Т. Лабораторная диагностика патологии пищеварительной системы / В.Т. Морозов, И.И. Миронова, Р.Л. Марцищевская. - М.: Лабпресс, 2001. - 124 с.
105. Мурашко А.В. Основы здорового питания беременной женщины / А.В. Мурашко, Т.С. Аль-Сейкал // Гинекология. – 2003. – Т. 5. - №3. – С. 117 – 121.
106. Мухина Ю.Г. Применение ферментных препаратов в практике педиатра / Ю.Г. Мухина // Педиатрия. – 2000. - №3. – С. 80-83.
107. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М.: Медицина, 2000. – 544с.
108. Николаев А.А. Структура и функции планцетарной щелочной фосфатазы (обзор литературы) / А.А. Николаев // Проблемы репродукции. – 2015. - №21. – С. 24-29
109. Овсянников В.И. Серотонинэргическая система желудочно-кишечного тракта / В.И. Овсянников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение №25. – 2005. – Том 15. - №5. – С. 33 – 41.
110. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии / А.В. Охлобыстин // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. - №2. – С. 34 – 39.
111. Панина Е.В. Плодо-материнские отношения и особенности онтогенеза потомства в норме и при изменении морфо-функционального состояния почек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Панина Е.В. – Барнаул, 2002. – 22 с.

112. Пенжоян Г.А. Активность пищеварительных ферментов новорожденных как прогностический фактор эффективности грудного вскармливания / Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модел, Г.Ф. Корогтько // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Приложение № 27. – С. 39-47.
113. Плакунов В.К. Основы энзимологии / В.К. Плакунов. – М.: ЛОГОС, 2001. – 128 с.
114. Погорелов Ю.В. Гистогематические барьеры / Ю.В. Погорелов. – СПб.: Специальная литература, 2001. – Том 1. – С. 465 – 494.
115. Положенкова Л.А. Активность ферментов поджелудочной железы сыворотки крови в течение беременности / Л.А. Положенкова, М.М. Шехтман, П.Б. Верховская, С.Г. Бурков // Акушерство и гинекология. – 1987. - №11. – С. 56 – 57.
116. Протопопова Н.В. Плацентарная недостаточность (морфология, функции и метаболизм плаценты человека при физиологически протекающей беременности и в условиях патологии) / Н.В. Протопопова, Н.В. Кравчук, В.В. Флоренсов. – Иркутск: РИО ИГИУВА, 2003. – 106 с.
117. Рансбергер К. Теория системной энзимотерапии. – К.: Фада ЛТД, 2003. – Ч. I. – С. 5 – 18.
118. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 305 с.
119. Рослый И.М. Ферментемия – адаптивный механизм или маркер цитолиза? / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, В.И. Покровский // Вестник РАМН. – 2002. - № 8. – С. 3 – 9.
120. Рослый И.М. Принципы анализа ферментемии: Учебное пособие по курсу клинической биохимии / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, Л.В. Акуленко. – М.: МГМСУ, 2017. – 41 с.

121. Рябых В.И. Влияние патологии щитовидной железы матери на формирование взаимосвязи в системе мать-плацента-плод: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Рябых В.И. – Москва, 2005. – 22 с.
122. Савченко А.А. Система мать-плацента-плод. Вопросы функциональной диагностики. Учебное пособие / А.А. Савченко. – Красноярск: Красноярский гос. университет, 2006. – 128 с.
123. Савченков Ю.И. Плодо-материнские отношения / Ю.И. Савченков, С.Н. Шилов. – Красноярск: Университет, ПСК «Союз», 2001. – 416 с.
124. Саламайкин Н.И. Клинико-диагностическое значение исследования гомеостаза гидролаз и аминотрансфераз у детей язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук / Саламайкин Н.И. – Пермь, 2000. - 18 с.
125. Семенова Т.Ф. Особенности гомеостазирования инкретируемых пищеварительными железами ферментов при беременности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Семенова Т.Ф. – Киров, 2003. – 16 с.
126. Семичастнов А.Н. Уровень фетального гемоглобина и состояние фетоплацентарной системы у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Семичастнов А.Н. – Смоленск, 2005. – 22 с.
127. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность: клинико-диагностические аспекты / И.С. Сидорова, И.О. Макиров. – М.: Знамя, 2000. – 127 с.
128. Спиридонова Н.В. Интегративный подход к изучению гестозов: патогенетически обоснованное лечение и профилактика: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Спиридонова Наталья Владимировна. – Москва, 2007. – 39 с.
129. Стрижаков А.Н. Избранные лекции по акушерству и гинекологии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – Ростов-на-Дону: Изд-во «Феникс», 2000. – 512 с.
130. Стрижаков А.Н. Физиология и патология послеродового периода / А.Н. Стрижаков, О.Р. Баев, Т.Г. Старкова, М.В. Рыбин. – М.: ИД «Династия», 2004. – 120 с.

131. Судаков К.В. Информационный феномен жизнедеятельности / К.В. Судаков. - М.: РМА ПО, 1999. - 380 с.
132. Сухотерин В.Г. Ферментовыделительная деятельность желудка, её регуляция и роль в начальном гидролизе пищевых белков: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук/ Сухотерин В.Г. – Томск, 1982. - 46 с.
133. Тимофеева Н.М. Метаболическое (пищевое) пролонгирование ферментных систем тонкой кишки потомства / Н.М. Тимофеева // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2012. - Т. 86. - № 4. - С. 1531 - 1538.
134. Тимофеева Н.М. Активность пищеварительных ферментов тонкой кишки у крысят, матери которых в период беременности или лактации содержались на низкобелковом рационе / Н.М. Тимофеева, В.В. Егорова, Н.Н. Иезуитова // Журн. эволюц. биохим. и физиол. - 2001. - Т. 37, № 2. - С. 103-108.
135. Тимофеева Н.М. Раннее метаболическое/пищевое программирование ферментных систем пищеварительных и непищеварительных органов / Н.М. Тимофеева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2014. Том 1. - №1. – С. 38–40.
136. Ткаченко Е.И. Теория адекватного питания и трофология как методологическая основа лечения и профилактики заболеваний внутренних органов / Е.И. Ткаченко // Мат. 16 сессии академ. школы им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». – Пущино – на - Оке, 2001. – С. 15 - 22.
137. Ткаченко Е. И. Холистическая теория питания / Е. И. Ткаченко // Клиническое питание. – 2004. – №1. – С. 2-4.
138. Толкунов Ю.А. Физиология секреторных клеток молочной железы мышей / Ю.А. Толкунов, А.Г. Марков // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86. - №8. – С. 1057 – 1065.
139. Толкунов Ю.А. Исследование механизмов выведения секрета из молочной железы мышей / Ю.А. Толкунов, Г.Б. Балакина, А.Г. Марков // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86. - №2. – С. 196 – 201.

140. Траль Т.Г. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета (обзор) / Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, Е.В. Мусина, М.И. Ярмолинская // Сахарный диабет. – 2020. Т. 23, - № 2. – С. 185–191.
141. Трусов Ю.В. Неравновесная система беременности / Ю.В. Трусов, С.И. Кулинич. – Иркутск: РИО ИГИУВА, 2002. – 134 с.
142. Тулупова М.С. Состояние плодов, новорожденных, родившихся от матерей с фетоплацентарной недостаточностью и в зависимости от способа родоразрешения: Дис. ... канд. мед. наук / Тулупова М.С. – Владивосток, 2002. – 152 с.
143. Турганова Е.А. Образ жизни и пищевые пристрастия современных беременных женщин по данным анонимного опроса. / Е.А. Турганова, Е.А. Марченко, Л.Д. Сорокина, А.Н. Завьялова // Медицина: теория и практика. – 2021. Том 6. - №3. – С. 18–27.
144. Уголев А. М. Теория адекватного питания и трофология / А. М. Уголев. – СПб.: Наука, 1991. – 271 с.
145. Уголев А.М. Энзиматический барьер тонкой кишки / А.М. Уголев, А.Н. Иезуитова, Н.М. Тимофеева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1992. - №8 – С. 4 – 19.
146. Уголев А.М. Пищеварительные ферменты в желудочно-кишечном тракте, почке и селезёнке при различных функциональных состояниях / А.М. Уголев, Н.Н. Иезуитова, Н.М. Тимофеева, В.В. Егорова // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 1992. - Т.78. - № 9. - С. 76 - 83.
147. Уголев Д.А. Пищевые предпочтения (анализ проблемы с позиции теории адекватного питания и трофологии) / Д.А. Уголев // Мат. 16 сессии академ. школы им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». – Пущино – на - Оке, 2001. – С. 52 – 63.
148. Фатеева Е.М. Грудное вскармливание и психологическое единство «мать - дитя» / Е.М. Фатеева, Ж.В. Цареградская. – М., 2000. – 108 с.

149. Фатима Е.Х. Состояние лактационной функции при многоплодной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Фатима Е.Х. – Волгоград, 2005. – 22 с.
150. Фесенко Е.Г. Эвакуаторная деятельность гастродуоденального комплекса как системный критерий энзимокоррекции пищеварительного конвейера / Е.Г. Фесенко. – Краснодар, 2005. – С. 271 – 287.
151. Хакимов Ш.К. К содержанию и активности пищеварительных ферментов в грудном молоке у женщин с анемией / Ш.К. Хакимов, О.С. Ташбоев, Г.Т. Нуритдинова, И.М. Ашуров, Г.Р. Салохиддинова // Вятский медицинский вестник. – 2004. - № 2-4. - С. 49 – 52.
152. Хендерсон Дж.М. Патологическая физиология органов пищеварения (пер. с англ.) / Дж.М. Хендерсон. - М. - СПб.: Изд. Бином, Невский диалект, 1999. - 286 с.
153. Хомерики С.Г. Диффузная нейроэндокринная система желудочно-кишечного тракта / С.Г. Хомерики // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение №25. – 2005. – Том 15. - №5. – С. 79 – 89.
154. Хропычева Р.П. Количественная оценка роли холинэргических, гастриновых и гистаминовых механизмов в регуляции продукции пепсиногена в желудке наркотизированных крыс / Р.П. Хропычева, В.А. Золотарев, С.А. Поленов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Том 129. - №1. – С. 12 – 15.
155. Цапок П.И. Гипотрофия плода и биохимия околоплодных вод / П.И. Цапок, В.Н. Дроздов. - Кемерово, 1990. - 150 с.
156. Цирельников Н.И. Изоформы щелочной фосфатазы плаценты при нормальной и осложненной беременности / Н.И. Цирельников // Акушерство и гинекология. – 2001. - №6. – С. 57 – 58.
157. Цирельников Н.И. Плацентарно-плодные взаимоотношения как основа развития дифференцировки дефинитивных органов и тканей / Н.И. Цирельников // Архив патологии. – 2005. – Т. 67. - №1. – С. 54 – 58.

158. Частоедова И.А. Гомеостаз пепсиногена, амилазы и щелочной фосфатазы у детей с эубиозом и дизбактериозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Частоедова И.А. - Архангельск, 2001. - 18 с.
159. Швелашвили Е.А. Содержание марганца в плаценте при преждевременных родах / Е.А. Швелашвили // Медицинские новости Грузии. - 2002. - №6. - С. 21 - 22.
160. Шендеров Б.А. Микробиоценозы человека и функциональное питание / Б.А. Шендеров // Мат. 16 сессии академ. школы им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». - Пущино - на - Оке, 2001. - С. 78 - 90.
161. Шендеров Б.А. Базовые механизмы регуляции гомеостаза и их модуляция нутриентами / Б.А. Шендеров // Клиническое питание. - 2004. - №3, С. 14 - 19.
162. Шехтман М.М. Адаптация организма к беременности / М.М. Шехтман // Сб. IX съезда акушеров-гинекологов УССР. - М., 1991. - С. 303 - 305.
163. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. - М.: Триада, 2005. - 816 с.
164. Шлыгин Г.К. Роль пищеварительной системы в обмене веществ / Г.К. Шлыгин. - М.: Синергия, 2001. - 232 с.
165. Юабова Е.Ю. Гидролазы пищеварительных желез в крови и их ренальное выделение в связи с транспортной ролью плазменных белков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Юабова Е.Ю. - Ташкент, 1992. - 19 с.
166. Яцык Г.В. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта у новорожденных / Г.В. Яцык, В.А. Скворцова, Т.Э. Баровик с соавт. // Педиатрия. - 2001. - №3. - С. 89 - 92.
167. Abe S. Autonomic nervous function during normal pregnancy and postpartum / S. Abe, M. Toyoda, I. Yoshizawa // Hypertens. Pregnancy. - 2000. - Vol. 19. - P. 121.

168. Adelson J.W. Pancreatic secretion by nonparallel exocytosis: potential resolution of a long controversy / J. W. Adelson, P.E. Miller // *Science*. - 1985. - Vol. 228, N 4702. - P. 993 – 996.
169. Adeniyi F.A. Origins and significans of the increased plasma alkaline phosphatase during normal pregnancy and pre-eclampsia / F.A. Adeniyi, D.A. Olatunbosum // *Brit. J. Obstet. Gynec.* - 1984. - Vol. 91, № 2. - P. 857.
170. Adinma J.I. Sexualiti in Nigerian pregnant women: perceptions and practice / J.I. Adinma // *Aust. NZ J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 35, N 3. – P. 290 – 293.
171. Adler G. New methods for assessment of enzyme activity: do they help to optimize enzyme treatment / G. Adler, S. Mundlos, P. Kuhnelt // *Digestion*. – 1993. – Vol. 54. – P. 3 – 9.
172. Aitken M.R. Reexamination of the role of within-compound associations in the retrospective revaluation of causal judgements / M.R. Aitken, M.J. Larkin, A. Dickinson // *Q. J. Exp. Psychol*, 2001. – P. 27 – 51.
173. Ahluwalia N.K. Relaxation responses of the human proximal stomach to distension during fasting and after food / N.K. Ahluwalia, D.G. Thompson, J. Barlow, L.E. Troncon et al. // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P. 166 – 172.
174. Al. Mugamyha Z.A. Alkaline phosphatase of cancerous larynx tissue in comparison with the placental enzyme. Biochemical and histochemical studies / Z.A. Al. Mugamyha, M.B. Rassam, A.R. Al. Salihi, F.T. Al. Sammeraie // *Acta Oncol.* – 1997. – Vol. 36, N 2. – P. 213 – 218.
175. An R. AST-to-ALT ratio in the first trimester and the risk of gestational diabetes mellitus / R. An, S. Ma, N. Zhang, H. Lin, T. Xiang, M. Chen, H. Tan // *Front. Endocrinol.* – 2022. – Vol.13. – P. 101.
176. Andrews J.M. Nutrient-induced spatial patterning of human duodenal motor function / J.M. Andrews, S.M. Doran, G.S. Hebbard, C.H. Malbert et al. // *Am. J. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 280, Issue 3. – P. 501 – 509.
177. Arai S. Global view on functional foods: Asian perspectives / S. Arai // *British J. Nutrition.* – 2002. - Vol. 88. – P. 139 – 143.

178. Arias F. Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of membranes / F. Arias, A. Victoria, K. Cho // *Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 89, N 2. – P. 321 – 328.
179. Ayala N.K. Early pregnancy dispositional optimism and pregnancy outcomes among nulliparous people / N.K. Ayala, A.C. Fain, T.E.K. Cersonsky, et al. // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2023. – Vol. 5, N 11. – P. 101-155.
180. Babizhayev M. A. N-Acetylcarnosine, a natural histidine-containing dipeptide, as a potent ophthalmic drug in treatment of human cataracts / M.A. Babizhayev, A.I. Deyev, V.N. Yermakova et al. // *Peptides.* – 2001. – Vol. 22, N 5. – P. 979 - 994.
181. Bai Jane P.E. Comparison of distribution of brush-border exo- and endopeptidases in rat and rabbit intestine / P.E. Bai Jane // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 46. – P. 928 – 930.
182. Banderas-Tarabay J. A., Zacarias-D-Olere I. G., Garduno-Estrada R. et al. // *Arch. Med. Res.* – 2002. – Vol. 33, N 5. – P. 499-505.
183. Barry H. Hirst. K⁺ recycling and gastric acid secretion / H. Hirst. Barry // *J. Physiology.* – 2002. – Vol. 540, N 1. – P. 1.
184. Beaufriere Boirie Y. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion / Y. Beaufriere Boirie, M. Dangin, P. Gachon, M.-P. Vasson // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1997. – Vol. 94. – P. 14930 – 14935.
185. Bekman G. Polymorphism of placental alkaline phosphatase on the level of DNA and protein in the Moldovian population / G. Bekman, K. Vennberg, L. Bekman et al // *Genetika.* – 1996. – Vol. 32, N 3. – P. 420 – 424.
186. Ben – Arie A. Elevated serum alkaline phosphatase may enable early diagnosis of ovarian cancer / A. Ben – Arie, Z. Hagay, H. Ben – Hur et al // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1999. – Vol. 86, N 1. – P. 69 – 71.
187. Bentouati L. Hyperphosphatasemia related to three intestinal alkaline phosphatase isoforms: biochemical study / L. Bentouati, M. Samadi, H. Hachem et al // *Clinica Chimica Acta.* – 2018. – Vol. 189. – P. 145 – 152.

188. Birch L.L. Development of food acceptance patterns in the first years of life / L.L. Birch // *Proc. Nutr. Soc.* - 1998. – Vol. 4. – P. 617 – 624.
189. Blandizzi C. Positive Modulation of Pepsinogen Secretion by Gastric Acidity After Vagal Cholinergic Stimulation / C. Blandizzi, R. Colucci, D. Carignani, J. Lazzeri, M. Tacca // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 283, N 3. – P. 1043 – 1050.
190. Boisselier Ph. Evolution des indications des césariennes de 1977 à 1983 / Ph. Boisselier, P. Majhioracos, L. Marpeau // *J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod.* – 1987. – Vol. 16, N 2. – P. 251 – 260.
191. Borovicka J. Role of lipase in the regulation of postprandial gastric acid secretion and emptying of fat in humans: a study with orlistat, a highly specific lipase inhibitor / J. Borovicka, W. Schwizer, G. Guttman, D. Hartmann et al // *Gut.* – 2000. – Vol. 46. – P. 774 – 781.
192. Brannon P.M. Adaptation of the exocrine pancreas to diet / P.M. Brannon // *Annu. Rev. Nutr.* – 1990, N 10. – P. 85 – 105.
193. Buchet R. Multisystemic functions of alkaline phosphatases / R. Buchet, J.L. Millan, D. Magne // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 1053. – P. 27–51
194. Burlev V.A. Clinical and diagnostic value of placental alkaline phosphatase in women with pregnancy complicated by chronic placental insufficiency and infection / V.A. Burlev, Z.S. Zaidiyeva, V.L. Tyutyunnik, I.I. Lapshina // *Problems of reproduction.* – 2000. – N 5. – P. 34 – 41.
195. Burton D.D. Relationship of gastric emptying and volume changes after a solid meal in humans / D.D. Burton, H.J. Kim, M. Camilleri, D.A. Stephens et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 261 – 266.
196. Calbet A.L. Role of caloric content on gastric emptying in humans / A.L. Calbet, D.A. MacLean // *J. Physiol.* – 1997. – Vol. 498, N 2. – P. 553 – 559.
197. Carriere F. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans / F. Carriere, J.A. Barrowman, R. Verger, R. Laugier // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 105. – P. 876 – 878.

198. Carriere F. Dog gastric lipase: Stimulation of its secretion in vivo and cytolocalization in mucous pit cells / F. Carriere, V. Raphel, H. Moreau, A. Bernadac et al // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 105. – P. 1535 – 1545.
199. Carriere F. Structural basis for the substrate selectivity of pancreatic lipases and some related proteins / F. Carriere, C. Withers-Martinez, H. Van Tilbeurgh, A. Roussel, C. Cambillau // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1998. – Vol. 32. – P. 1376 – 1381.
200. Carriere F. Inhibition of gastrointestinal lipolysis by Orlistat during digestion of test meals in healthy volunteers / F. Carrier, C. Renou, S. Ransac, V. Lopez // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. – 2001. – Vol. 281. – P. 16 – 28.
201. Carriere F. Does the Pancreas Really Produce Much More Lipase than Required for Fat Digestion? / F. Carriere, P. Grandval, P.C. Gregory, C. Renou et al // *J. Pancreas*. – 2005. – Vol. 6, N 3. – P. 206 – 215.
202. Case R.M. Pancreatic Exocrine Secretion: Mechanisms and Control / R.M. Case // *J. Blackwell Science*. – 1998. – Vol. 1. – P. 63 – 100.
203. Cavallini G. Antiproteases: new aspects of treatment. In: *Acute Pancreatitis: novel concepts in biology and therapy* / G. Cavallini, V. Di Francesco, P. Bono, L. Frulloni. - Blackwell Wissenschafts - Verlag, Berlin, Vienna, 1999. - P. 299 - 305.
204. Challis J. R. Mechanism of parturition and preterm labor / J.R. Challis // *Obstet. Gynecol. Surv.* - 2000. - Vol. 55. - P. 650–660.
205. Challis J. R. Understanding pre-term birth / J.R. Challis // *Clin. Invest. Med.* - 2001. - Vol. 24. - P. 60–67.
206. Chandra M. Natural Physiological Changes During Pregnancy. / M. Chandra, A. A. Paray // *Yale J Biol Med*. – 2024. – Vol. 1. – P. 85-92.
207. Chang E.B. Gastrointestinal, hepatobiliary and nutritional physiology / E.B. Chang, M.D. Sitrin, D.D. Black. – Lippincott – Raven, Philadelphia – New York, 1996. – 288 p.
208. Chen R. A defect in glycosylphosphatidyl – inositol transaminidase activity in mutant K cells is responsible for their inability to display GPJ surface protein / R.

- Chen, S. Udenfriend, G.M. Prince et al // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93, N 6. – P. 2280 – 2284.
209. Chen Y. Increased uric acid, gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in early-pregnancy associated with the development of gestational hypertension and preeclampsia / Y. Chen, W. Ou, D. Lin, et al. // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 15, N 8. – P. 756140
 210. Choudhury A.A. Polycystic ovary syndrome (PCOS) increases the risk of subsequent gestational diabetes mellitus (GDM): A novel therapeutic perspective / A.A. Choudhury, V.D. Rajeswari // *Life Sci.* – 2022. – Vol. 310. – P. 121069.
 211. Cocucci S.E. Biochemical profiling study in umbilical cord blood in mothers with metabolic disorders / S.E. Cocucci, M.B. Di Carlo, M.S. Touzón, et al // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35, N 25. – P.8317–8326.
 212. Cohen R.E. Immunochemistry of high molecular-weight human salivary mucin / R.E. Cohen, A. Aguirre, M.E. Neiders, M.J. Levine et al. // *Arch. Oral Biol.* – 1990. – Vol. 35, N 2. – P 127 – 136.
 213. Connolly C.T. Case of Markedly Elevated Isolated Alkaline Phosphatase in the Third Trimester of Pregnancy / C.T. Connolly, O. Grubman, Z. Al-Ibraheemi, T.A. Kushner // *Case Rep. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 16. – P.113.
 214. Couse M. A Rise in Aspartate Transaminase and Alanine Transaminase Associated With Ondansetron Administration in a Pregnant Female. / M. Couse, S.A. Syed // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12. – P. 115.
 215. Covelli M.D. Hormonal factors influencing salt appetite in pregnancy / M.D. Covell, D.A. Denton, J.F. Nelson, A.A. Shulkes // *J. Endocrinology.* - 1993. – Vol. 2. – P. 423 – 429.
 216. Dajti E. Diagnostic Approach to Elevated Liver Function Tests during Pregnancy: A Pragmatic Narrative Review / E. Dajti, A. Bruni, G. Barbara, F. Azzaroli // *J. Pers. Med.* – 2023. – Vol. 13. – P. 138.
 217. Davidson H.I. / Sensory stimulation (acupuncture) increases the release of calcitonin gene-related peptide in the saliva of xerostomia sufferers // H.I.

- Davidson, M. Blom, T. Lundeberg et al. // *Neuropeptides*. – 1999. – Vol. 60, N 4-5. – P. 269 - 278.
218. Davidson H.I. Macronutrient preference, dietary intake, and substrate oxidation among stable cirrhotic patients / H.I. Davidson, R. Richardson, D. Sutherland, O.G. Garden // *J. Hepatology*. - 1999. – Vol. 5. – P. 1380 – 1386.
219. Defise I. Pepsinogen: un polate of biochemical, physiological and clinical aspects / I. Defise, S.G. Meuwissen // *Pediatric Gastroenterol. Nutr.* - 1987. – Vol. 6. – P. 463-508.
220. Desai M. Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers / M. Desai, N.J. Crowther, A. Lucas, C.N. Hales // *Brit. J. Nutr.* - 1996. - Vol. 76. - P. 591 - 603.
221. Desai M. Programming of hepatic insulin-sensitive enzymes in offspring of rat dams fed a protein-restricted diet / M. Desai, C.D. Byrne, J. Zhang, C.J. Petry, A. Lucas, C.N. Hales // *Am. J. Physiol.* - 1997. - Vol. 272, N 5. - P. 1083 - 1090.
222. De Primo S.E. Human placental alkaline phosphatase as a histochemical marker of gene expression in transgenic mice / S.E. De Primo, P.J. Stambrook, J.R. Stringer // *Transgenic Res.* – 1996. – Vol. 5, N 6. – P. 459 – 466.
223. De Weerth C. Physiological stress reactivity in human pregnancy – a review / C. De Weerth, J. Buitelaar // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2005. – Vol. 29, N 2. – P. 295 – 312.
224. Dib R. Profile of disaccharidase activity and sodium – dependent glucose transport in the brush border membrane along human small intestine / R. Dib, A.J.W. Sim, K. Broadbent // *Gut*. – 1996. – Vol. 38, suppl. 1. – P. A19.
225. Di Mario F., Cavallaro L. D. Non-invasive diagnosis of gastric disease / F. Di Mario, L. D. Cavallaro. – Roma, 2002. – 44 p.
226. Dockery P. Structure-function relation in the human placenta / P. Dockery, J. Bermingham, D. Jenkins // *Biochem. Soc. Trans.* – 2000. – Vol. 28, N 2. – P. 202 – 208.
227. Dockray G.J. Gastrin and gastric epithelial physiology / G.J. Dockray // *J. Physiol.* – 1999. – Vol. 518, N 2. – P. 315 – 324.

228. Donna L. Alkaline Phosphatase Levels in Pregnancy and Its Association with Birth Weight: Prospective Cohort / L. Donna, S. Brittny, D. Ganga, T Megan // J. Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 135. – P. 157–159.
229. Doyle A., Hucklebridge E., Evans P. et al. // Life Sci. – 1996. – Vol. 59, N 16. – P. 1357-1362.
230. Doyle W. Nutritional diet and nutrition survey / W. Doyle, M.A. Crawford, A.H. Wynn et al. // J. of Nutritional Medicine. – 1990, N 1. – P. 9 – 17.
231. Egmond M.R. Impact of Structural Information on Understanding of Lipolytic Function / M.R. Egmond, C.J. Bommel // Methods Enzymol. – 1997. – Vol. 284. – P. 119 – 129.
232. Erickson R.H. Digestion and absorption of dietary protein / R.H. Erickson, Y.S. Kim // Ann. Rev. Med. – 1990. – Vol. 41, N 41. – P. 133 – 139.
233. Feldman M. Role of affect and personality in gastric acid secretion and serum gastrin concentration: Comparative studies in normal men and in male duodenal ulcer patients / M. Feldman et al. // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102, N 1. – P. 175-180.
234. Ferro B. Incidental Finding of Extreme Elevation of Serum Alkaline Phosphatase in Pregnancy/ B. Ferro, I. Marques, J. Paixao, M.D.C. Almeida // Cureus – 2021. Vol. 13. – P. 172.
235. Flamm B.L. Vaginal birth after cesarian section. Controversies old and new / B.L. Flamm // Clin. Obstet. Gynecol. – 1985. – Vol. 28, N 4. – P. 735 – 744.
236. Folsch U.R. Feedback regulation of pancreatic exocrine secretion in animal and man / U.R. Folsch // Eur. J. Clin. Invest. – 1990. – Vol. 20, N 1. – P. 40 – 44.
237. Freund J.N. Specific expression of lactase in the jejunum and colon during postnatal development and hormone treatments in the rat / J.N. Freund, I. Duluc, Ch. Foltzer-Jourdainne // J. Biochem. - 1990. - Vol. 268. - P. 99 - 103.
238. Friess H. Adaptation of the human pancreas to inhibition of luminal proteolytic activity / H. Friess, J. Kleef, R. Isenmann et al. // Gastroenterol. - 1998. - Vol. 115, N 2. - P. 388 - 396.

239. Froetschel M.A. Bioactive peptides in digestive that regulate gastrointestinal function and intake / M.A. Froetschel // J. Anim. Sci. – 1996. –Vol. 74. – P. 2500 – 2508.
240. Garcia-Romero C.S. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. / C.S. Garcia-Romero, C. Guzman, A. Cervantes, //Ann. Hepatol. – 2019. – Vol. 18. – P. 553–562.
241. Germain A. M. Preterm labor: Placental pathology and clinical correlation / A.M. Germain, J. Carvajal, M. Sanchez et al. // J. Obstet. Gynecol. - 1999. - Vol. 94. - P. 284.
242. Goda T. Lactase-phlorizin hydrolase and sucrase-isomaltase genes are expressed differently along the villus-crypt axis of rat jejunum / T. Goda, H. Yasutake, T. Tanaka, S. Takase // J. Nutr. - 1999. - Vol. 129, N 6. - P. 1107 - 1113.
243. Godfrey K.M. Fetal nutrition and adult disease / K.M. Godfrey, D.J.P. Barker // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 71, N 5. – P. 1344 – 1352.
244. Goffinet F. Biochemical markers (without markers of infection) of the risk of preterm delivery. Implications for clinical practice / F. Goffinet, F. Maillard, Y. Fulla, D. Cabrol // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2001. - Vol. 94. - P. 59–68.
245. Goth E. Polypeptide hormones / E. Goth , J. Fovenyi. – Budapest: Akademiai kiado, 1991. – 492 p.
246. Greiner K.S. Elevated liver enzymes and adverse outcomes among patients with preeclampsia with severe features / K.S. Greiner, M. Rincon, K.L. Derrah, R.M. Burwick // J. Matern.-Fetal Neonatal Med. – 2023. – Vol. 36 – P. 216.
247. Gude N.M. Growth and function of the normal human placenta / M.N. Gude, C.T. Roberts, B. Kalionis, R.G. King // Thromb. Res. – 2004. – Vol. 114, N 5 – 6. – P. 397 – 407.
248. Handbook of milk composition / Ed. By Iqbal R. – Press: New York – London, 1995. – 910 p.

249. Heazell A.E. A case of isolated peripartum elevation of alkaline phosphatase in pregnancy complicated by gestational diabetes / A.E. Heazell, J.K. Judge, N.R. Bhatti // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2006. – Vol. 19, N 5. – P. 311– 312.
250. Hill D.L. Growth factors and regulation of fetal growth / D.L. Hill, J. Petrik, E. Arany // *Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 92, N 2. – P. 21 – 28.
251. Hirschmugl B. Relation of placental alkaline phosphatase expression in human term placenta with maternal and offspring fat mass / B. Hirschmugl, S. Crozier, N. Matthews, E. Kitzinger, I. Klymiuk, H.M. Inskip, N.C. Harvey, C. Cooper, C.P. Sibley, J. Glazier // *Int. J. Obes.* – 2018. – Vol. 42. – P. 1204–1205.
252. Hirschowitz B.I. Pepsinogen / B.I. Hirschowitz // *Postgrad med J.* - 1984. - Vol. 60, N 709. - P. 743 - 750.
253. Hirst B.H. Dietary regulation of intestinal carries / B.H. Hirst // *Proc. Nutr. Soc.* – 1993. – Vol. 52. – P. 315 – 324.
254. Hofman L.F. Human Saliva as a Diagnostic Specimen / L.F. Hofman // *Am. Soc. Nutr. Sciences.* – 2017. – Vol. 131. – P. 1621 – 1625.
255. Holmes K. Intestinal brush border / K. Holmes, R.W. Lobley // *Gut.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1667 – 1678.
256. Holtmann G. Nutrients and interdigestive pancreatic enzyme secretion in humans / G. Holtmann, D.G. Kelly, E.P. DiMagno // *Gut.* - 2016. - Vol. 38. - P. 922 - 925.
257. Huynh J. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus / J. Huynh, D. Dawson, D. Roberts, R. Bentley-Lewis// *Placenta.* – 2015. – Vol. 36, N 2. – P. 101–114.
258. Hydrolytic enzymes / Ed. A. Neuberger, K. Brocklehurst. - New comprehensive biochemistry, 1987. – 245 p.
259. Igbal S.I. Alkaline phosphatase isoenzymes and clinical features in hypophosphatasia / S.I. Igbal, T. Davies, S. Holland et al // *Am. Clin. Biochem.* – 2000. – Vol. 37. – P. 775 – 780.
260. ItoSusumo. Functional Gastric Morphology // *Physiol. of the Gastrointestinal Tract* / Ed. L.R. Johnson. – Raven Press: New York, 1987. – P. 817 – 851.

261. Jarmuzek P. Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus / P. Jarmuzek, M. Wielgos, D. Bomba-Opon // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2015. – Vol. 36, N 2. – P. 101–105.
262. Johnson L.R. *Gastrointestinal Physiology* / L.R. Johnson. – St. Louis, London, Philadelphia, Sidney, Toronto: Mosby. – 1998. – 206 p.
263. Johnson L.R. *Gastrointestinal Physiology* / L.R. Johnson, A. Thomas. – St. Louis, London: Mosby. – 2001. – 206 p.
264. Kaufman E. The Diagnostic Applications of Saliva – A Review / E. Kaufman, I.B. Lamster // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 13, N 2. – P. 197 – 212.
265. Kawabata A. Modulation by protease - activated receptors of the rat duodenal motility in vitro: possible mechanisms underlying the evoked contraction and relaxation / A. Kawabata, R. Kuroda, H. Nishikawa, K. Kawai // *Br. J. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 128, N 4. - P. 865 - 872.
266. Kasma J.M. Anatomical and physiological alterations of pregnancy / J.M. Kasma, J. Anker, K. Allegaert, A. Dallmann // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2020. – Vol. 4 – P. 271-285.
267. Khambule L. The role of inflammation in the development of GDM and the use of markers of inflammation in GDM screening / L. Khambule, J.A. George // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – Vol. 1134. –P. 217–242.
268. Kim E.E. Structure of alkaline phosphatases / E.E. Kim, H.W. Wyckoff // *Clinic Chimic Fcta.* – 1989. – Vol. 186. – P. 175 – 188.
269. King J.C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism / J.C. King // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 71, N 5. – P. 1218 – 1225.
270. Ko J. Low serum amylase, lipase, and trypsin as biomarkers of metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis / J. Ko, J. Cho, M.S. Petrov, // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 17. – P. 159
271. Kongara K. Saliva and esophageal protection / K. Kongara, E. Soffer // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94, N 6. – P. 1446 – 1452.
272. Koop-Woodroffe S.A. Energy and nutrient status of amenorrheic athletes participating in a diet and exercise training intervention program / S.A. Koop-

- Woodroffe, M.M. Manore, C.A. Dueck // *Int. J. Sport Nutr.* - 1999. – Vol. 9. – P. 70 – 88.
273. Koster E.P. Nutrition psychology / E.P. Koster // *Proceed of the 4th Wartburg aroma symp.* – Eisenach, 1994. – P. 4 – 26.
274. Kothari S. AGA Clinical Practice Update on Pregnancy-Related Gastrointestinal and Liver Disease: Expert Review. / S. Kothari, Y. Afshar, L.S. Friedman, J. Ahn // *Gastroenterology.* – 2024. – Vol. 5 – P. 1033-1045.
275. Kuhnelt P. The size of enteric-coated microspheres influences the intraduodenal lipolytic activity / P. Kuhnelt, S. Mundlos, G. Adler // *J. Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 28. – P. 417–421.
276. Kumari S.A. Caste variation of two placental phosphatases / S.A. Kumari, N.S. Kumar, K.Y. Chitra // *Genc. Geogr.* – 1996. – Vol. 10, N 2. – P. 75 – 77.
277. Kuo C. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy / C. Kuo, G. Chen, M. Yang // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 84, N 3. – P. 323 – 329.
278. Kushner T. Prevalence of elevated alanine aminotransferase (ALT) in pregnancy: A cross-sectional labor and delivery-based assessment / T. Kushner, C. Park, D. Masand, E. Rosenbluth, C. Carroll, M. Grace, C. Rodriguez-Rivas, H. De La Cruz, J. Overbey, R. Sperling // *Medicine* – 2022. – Vol. 101. – P. 304.
279. Kutychera U. The modern theory of biological evolution: an expanded synthesis / U. Kutychera, K. J. Niklas // *Naturwissenschaften.* – 2004. – Vol. 91, №6. – P. 255-276.
280. Lankisch P.G. Pancreatic Enzymes in Health and Disease / G.P. Lankisch. - Springer. Verlag, 1991. - 217 p.
281. Lankisch P.G. Pancreatic Disease: State of the Art and Future Aspects of Research / P.G. Lankisch, E.P. Di Mango. - Springer. 1998. - 272 p.
282. Layer P. Fate of pancreatic enzymes in human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency / P. Layer, G. Gloger // *Digestion.* – 1993. – Vol. 54. – P. 4 – 10.
283. Le Huerou-Luron J. Molecular aspects of enzymes synthesis in the exocrine pancreas with emphasis on development and nutritional regulation / J. Le Huerou-

- Luron, E.I. Hoste, C. Wicker-Planquart et al. // Proc. Nutr. Soc. – 1993. – Vol. 52. – P. 301 – 313.
284. Lee S.M. Alanine Aminotransferase in Early Pregnancy and Subsequent Development of Gestational Diabetes and Preeclampsia / S.M. Lee, J.S. Park, Y.J. Han, W. Kim, S.H. Bang, B.J. Kim, C.-W. Park, M.Y. Kim // J. Korean Med. Sci. – 2020. – Vol. 35. – P. 198
285. Lengsfald H. Physiology of gastrointestinal lipolysis and the therapeutical use of lipases and digestive lipase inhibitors / H. Lengsfald, G. Beaumier-Gallon, H. Chahinian, A. De Caro et al. – Wiley – VCH, 2004. – P. 195 – 229.
286. Li Q. Association between serum alkaline phosphatase levels in late pregnancy and the incidence of venous thromboembolism postpartum: a retrospective cohort study / Q. Li, H. Wang, et al // E Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 20, N 62. – P. 102.
287. Livingstone J.C. Structural relationships between the isoenzymes of human placental alkaline phosphatase: a serum factor converts M-PLAP to A- and B-PLAP / J.C. Livingstone, N.S. Abu-Hasan, R.J. Clegg // Placenta. – 1987. – Vol. 8. – P. 305 - 18.
288. Lohse P. The acid lipase gene family: three enzymes, one highly conserved gene structure / P. Lohse, S. Chahrokh-Zadeh, D. Seidel // J. Lipid Res. – 1997. – Vol. 38. – P. 880 – 881.
289. Lopez D.A. Enzymes. The fountain on lige / D.A. Lopez, R.M. Williams, K. Miehlke // Nev. Press, Inc. – 1994. – 330 p.
290. Lorente S. Helicobacter pylori stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells / S. Lorente, O. Doiz, M.T. Serrano, J. Castillo and A. Lanas // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 13 – 18.
291. Lowe M.E. The catalytic site residues and interfacial binding of human pancreatic lipase / M.E. Lowe // J. Biol. Chem. – 1992. – Vol. 267. – P. 73 – 81.
292. Lozo S. Extreme elevation of alkaline phosphatase in a pregnancy complicated by gestational diabetes and infant with neonatal alloimmune

- thrombocytopenia / S. Lozo, A. Atabeygi, M. Healey // Case Rep Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 12, N 6. – P. 4896487.
293. Lucas A. Nutrition in pregnant or lactating rats programs lipid metabolism in the offspring / A. Lucas, B.A. Baker, M. Desai, C.N. Hales // Brit. J. Nutr. - 1996. - Vol. 76. - P. 605 - 612.
 294. Lytaev S.A. Modern neurophysiological research of the human brain in clinic and psychophysiology / S.A. Lytaev // Lecture Notes in Computer Science. – 2021. – Vol. 12940. – P.231–241.
 295. Malassine A. Le placenta / A. Malassine et al. // Med. Sci. – 2000. – Vol. 16, N 3. – P. 329 – 335.
 296. Malaza N. A systematic review to compare adverse pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes and gestational diabetes / N. Malaza, M. Masete, S. Adam, et al. // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19, N 17. – P. 10846.
 297. Mandel I.D. The role of saliva in maintaining oral homeostasis / L.D. Mandel // Am. Dent. Assoc. – 1989. – Vol. 119, N 2. – P. 298 – 304.
 298. Marounek M. Distribution of activity of hydrolytic enzymes in digestive tract of rabbits / M. Marounek, S.J. Volk // Br. J. Nutr. – 1995. – Vol. 73. – P. 463 – 469.
 299. Martin A.G. Physiologic skin changes associated with pregnancy / A.G. Martin, S. Leal-Khoury // Int. J. Dermatol. – 1992. – Vol. 31, N 6. – P. 375 – 378.
 300. Martinez J. R. Developmental aspects of fluids and electrolyte secretion in salivary glands / J. R. Martinez // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 1994. – Vol. 5, N 3-4. – P. 281-290.
 301. Massarrat S. Increased Serum Pepsinogen II Level as a Marker of Pangastritis and Corpus-Predominant Gastritis in Gastric Cancer Prevention. / S. Massarrat, A. Haj-Sheykholeslami // Arch Iran Med. – 2016. – Vol. 2. – P. 137-140.
 302. Methods of Enzymology / Eds. C. W. Carter, R. M. Sweet. – New York: Acad. Press, 1997. – 438 p.

303. Metzger A. Enzymes and digestion / Ed. H.G Beger. – Blackwell Science, 1998. – P 147 – 160.
304. Mikolasevic I. Liver disease during pregnancy: A challenging clinical issue / I. Mikolasevic, T. Filipec-Kanizaj, I. Jakopcic // Med. Sci. Monit. – 2018. – Vol. 24. – P. 4080–4090.
305. Miyasaka K. Endocrine secretion of α -amylase by the pancreas / K. Miyasaka, S. Rothman // Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 241, N 2. – P. 170 – 175.
306. Moawad A.H. The Pretern Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotrophin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous pretern birth / A.H. Moawad et al // Am. J. Obstet, Gynecol. – 2002. – Vol. 185. – P. 211 – 234.
307. Moosavi S. Irritable Bowel Syndrome in Pregnancy/ S. Moosavi, M. Pimentel, M. Wong, A. Rezaie // Am J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 1. – P. 480-490.
308. Morton, A. Investigating gastrointestinal disorders in pregnancy / A. Morton //Obstet. Med. – 2024. – Vol. 17 – P. 5–12.
309. Nagler R. M., Hershkovich O., Lischinsky S. et al. // J. Invest. Med. – 2002. – Vol. 50, N 3. – P. 214-225.
310. Nakajima K. Low serum amylase and obesity, diabetes and metabolic syndrome: A novel interpretation/ K. Nakajima // World J Diabetes. – 2016. – Vol. 6. – P. 112-121.
311. Navisawa S. An active site mutant of human placental alkaline phosphatase with deficient enzymatic activity and preserved immunoreactivity / S. Navisawa, J. Sowadski, J. Millan // Clin. Chim. Acta. – 1989. – Vol. 186. – P. 189 – 196.
312. Nichi T. Guanidinated casein hydrolysate stimulates pancreatic secretagogue release by direct action to the intestine in rats / T. Nichi, H. Hara, T. Kasai // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1998. - Vol. 218, N 4. - P. 357 - 364.
313. Niebergall-Roth E. Extrinsic and intrinsic innervation of the pancreas-mediators of pancreatic exocrine secretion / E. Niebergall-Roth, H.-J. Krammer. R. Radke et al. // J. Gastroenterol. – 1997. – vol. 2. – P. 47 – 57.

314. Nurminen T. Shift work, fetal development and course of pregnancy / T. Nurminen // *Scand. J. Work. Environ. Health.* – 1989. - Vol. 15, N 6. – P. 395 – 403.
315. Nutrition and human reproduction. Chap. 15 // *Advanced human nutrition*: London, New York, Washington, 2000. - P. 399 - 410.
316. Oken E. Updates in pediatric nutrition / E. Oken, J.R. Lightdale // *Curr. Opin. Pediatr.* - 2000. - Vol. 12, N 3. - P. 282-290.
317. Onwuameze I.C. Serum heat – stable alkaline phosphatase activity in normal pregnancy / I.C. Onwuameze, B.J. Onwubr, A.C. Ezeoke // *East. Afr. Med. J.* – 1999. – Vol. 76, N 6. – P. 341 – 343.
318. Pachon H. Nutritional status and behavior during lactation / H. Pachon, M.K. Me Guire, K.M. Rasmussen // *Physiol. Behav.* – 1995. – Vol. 58, N 2. – P. 393 – 400.
319. Pan X. Placenta inflammation is closely associated with gestational diabetes mellitus / X. Pan, X. Jin, J. Wang, et al // *Am J Transl Res.* – 2021. – Vol. 13, N 5. – P. 4068–4079.
320. Pancreatic enzymes in health and disease / Ed. P.G. Lankisch. – Springer. Verlag., 1991. – 217 p.
321. Pevsson E. Lipoprotein lipase, hepatic lipase and plasma lipolytic activity. Effects of heparin, a low molecular weight heparin fragment / E. Pevsson // *Fcta medica Scand.* – 1998. – P. 724 – 729.
322. Qin Y. Clinical value of serum pepsinogen in the diagnosis and treatment of gastric diseases. / Y. Qin, J.X. Geng, B. Huang // *World J Gastrointest Oncol.* – 2023. – Vol.7. – P. 1174-1181.
323. Radke R. Similarities and differences in the gastrointestinal tract, gallbladder, and pancreas / R. Radke, H.J. Krammer // *Neurogastroenterologia.* – 1996, N 3. - P. 93 - 105.
324. Rasmussen K.M. The influence of maternal nutrition on lactation / K.M. Rasmussen // *Ann. Rev. Nutr.* - 1992. - Vol. 12. - P. 103 - 117.

325. Rehak M. Influence of hypergravity on the pH profile and protheolytic activity of the avian gastrointestinal tract / M. Rehak, M. Snejolarkova, M. Otto // Amer. J. Physiol. – 1991. – Vol. 40, N 3. – P. 333-337.
326. Reseland J.E. Proteinase inhibitors induce selective stimulation of human trypsin and chymotrypsin / J.E. Reseland, H. Holm, M.B. Jacobsen et al. // J. Nurt. - 1996. - Vol. 126, N 3. - P. 634 - 642.
327. Richter C. Mechanism of activation of the gastric aspartic proteinases: pepsinogen, progastricsin and prochymosin / C. Richter, T. Tanaka, R.Y. Yada // Biochem. J. – 1998. – Vol. 335. – P. 481 – 490.
328. Riet H.G. Amylase and lipase values in normal subjects / H.G. Riet, J.O. Van Hockes // Clin. Chim. – 1998. – Vol. 19, N 3. – P. 459 – 467.
329. Rigo J. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas / J. Rigo, J.C. Picaud, A. Lapillonne et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. and Nutr. – 1997. – Vol. 24. – P. 459 – 461.
330. Roberfroid M.B. Concepts and strategy of functional food science: the Europe perspective / M.B. Roberfroid // Am. J. Clin. Nutr. - 2000. - Vol. 71. - P. 1660 - 1664.
331. Rodriguez-Palmero M., Koletzko B., Kunz C. et al. // Clin. Perinatol. – 1999. – Vol. 26, N 2. – P. 335 – 359.
332. Rosso P. Nutrition and pregnancy / P. Rosso, C. Cramay. – New York: Plenum Press, 1982. – P. 133 – 210.
333. Rothman S. Couseration of digestive enzymes / S. Rothman, C. Liebow, L. Isenman // Physiol. Pev. – 2017. – Vol. 82. – P. 1 – 18.
334. Roussel A. Crystal Structure of Human Gastric Lipase and Model of Lysosomal Acid Lipase, Two Lipolytic Enzymes of Medical Interest / A. Roussel, S. Canaan, M.-P. Egloff, M. Riviere // J. of biological chemistry. – 1999. – Vol. 274, N 24. – P. 16995 – 17002.
335. Saliva: Its role for healthcare and for pathology // Intemat. Dental J. – 1992. – Vol. 42, Suppl. 2. – P. 291-303.

336. Saliva: Its role in health and disease. Working Group 10 of the Commission on Oral Health, Research and Epidemiology / *Internat. Dental J.* – 1992. – Vol. 42, N 4. – P. 287 - 304.
337. Salt W.B. Amylase – its clinical significance: review of the literature / W.B. Salt, S. Schenker // *Medicine.* – 1986. – Vol. 55, N 4. – P. 269 – 289.
338. Sampson D.A. Protein and energy nutrition during lactation / D.A. Sampson, G.R. Jansen // *Ann. Rev. Nutr.* - 1984. - Vol. 4. - P. 43 - 67.
339. Sampson D.A. The effect of dietary protein quality and feeding level on milk secretion and mammary protein synthesis in the rat / D.A. Sampson, G.R. Jansen // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 1985. - Vol. 4. - P. 274-283.
340. Sampson D.A. Dietary protein quality, protein quantity and food intake: effects on lactation and on protein synthesis and tissue composition in mammary tissue and liver in rats / D.A. Sampson, H.A. Hunsaker, G.R. Jansen // *J. Nutr.* - 1986. - Vol. 116. - P. 365 - 375.
341. Sartori M.J. Role of placental alkaline phosphatase in the interaction between human placental trophoblast and *Trypanosoma cruzi* / M.J. Sartori, S. Lin, F.M. Frank, E.L. Malchiodi // *Exp. Mol. Pathol.* – 2002. – Vol. 72. – P. 84 - 90.
342. Schafmayer A. Feedback regulation of exocrine pancreatic secretion in dogs / A. Schafmayer, R. Nustede, H. Kohler // *J. Pancreas.* - 1993. - Vol. 8. - P. 627 - 631.
343. Scheuner G. Functional morphology of the human placenta / G. Scheuner et al // *Zentralbl. Allg. Pathol.* – 1989. – Vol. 135, N 4. – P. 307 – 328.
344. Schrag J.D. Lipases and alpha/beta hydrolase fold / J.D. Schrag, M. Cygler // *Methods. Enzymol.* – 1997. – vol. 284. – P. 85 – 107.
345. Sen bay A. Alkaline phosphatase enzymes in plasma of chagasic and healthy pregnant women / A. Sen bay, E. Sanz, I. Castro // *Mem. Inst. Osvaldo Crus.* – 1999. – Vol. 94, N 6. – P. 786 – 789.
346. Sehumann J. Alkaline phosphatase activity: new assay for the Reflotron system. Results of the evaluation in eight clinical laboratories / J. Sehumann, H.C.

- Dominick, D. Hellmann et al // Clin. Chem. Lab. Med. – 2001. – Vol. 39, N 1. – P. 71 – 78.
347. Sekaran S. The physiological and pathological role of tissue nonspecific alkaline phosphatase beyond mineralization / S. Sekaran, S. Vimalraj, L. Thangavelu // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11, N 11. – P. 1564
348. Sembay A. Placental alkaline phosphatase of high molecular weight in plasma of pregnant women in the last trimester of gestation / A. Sembay, C. Carriaso, J. Moreno Barrol // Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba. – 2000. – Vol. 57, N 1. – P. 115 – 119.
349. She Q.B. Growth – factor – like effects of placental alkaline phosphatase in human fetus and mouse embryo fibroblasts / Q.B. She, J.J. Mukherjee, J.S. Huang et al // FEBS Lett. – 2000. – Vol. 469, N 2 – 3. – P. 163 – 167.
350. Simmons D. Treatment of gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy / D. Simmons, J. Immanuel, W.M. Hague, et al. // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 388, N 23. – P. 2132–2144.
351. Singh A. Evaluation of serum amylase and lipase in gestational diabetes mellitus and association with gastrointestinal symptoms / A. Singh, R.K. Singh, A.K. Singh, et al // Cureus. – 2023. – Vol. 15, N 11. – P.282–283.
352. Sioholm L. Cesarean section: The Mislav ladach Method / L. Sioholm, G. Holmgren // News on Health Care in Developing Countries. – 1995. – Vol. 9. – P. 1 – 14.
353. Skude G. On human amylase isoenzymes / G. Skude // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 12. – P. 134 – 142.
354. Slaff J. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion / J. Slaff, D. Jacobson, C.R. Tillman, C. Curington, P. Toskes // J. Gastroenterology. – 1984. – Vol. 87, N 1. – P. 33 – 52.
355. Solling K. The renal handling of the amylase in normal man / K. Solling, C.E. Mogensen, E. Vittinghuss et al. // Nephron. – 1998. – Vol. 23, N 6. – P. 282 – 286.
356. Solomon T.E. Control of Exocrine Secretion / T.E. Solomon // J. Physiology of the Gastrointestinal Tract. – 1987. – Vol. 2, N.Y. – P. 1173 – 1207.

357. Stanley Z. M. Extreme elevations of alkaline phosphatase in pregnancy: A case report / Z. Stanley, K. Vignes, M. Marcum // Case Rep. Womens Health. – 2020. – Vol. 5. – P. 214.
358. Streckfus C.F. Saliva as a diagnostic fluid. Salivary Glands and Saliva / C.F. Streckfus, L.R. Bigler // Oral Diseases. – 2012. – Vol. 8. – P. 69 – 76.
359. Strydom D. J., Bond M. D., Vallee B. L. // Eur. J. Biochem. – 1997. – Vol. 247. – P. 535-544.
360. Svendsen A. Lipase protein engineering / A. Svendsen // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – Vol. 1543. – P. 223 – 238.
361. Tabak L.A. Revolution in Biomedical Assessment: The Development of Salivary Diagnostics / L.A. Tabak // J. Dental. Ed. – 2001. – vol. 65, N 12. – P. 1335 – 1339.
362. Taylor C.M., Stevens H., Anthony F., T. Wheeler // Placenta. – 1997. – Vol. 18, N 5 – 6. – P. 451 – 458.
363. Teodorescu C.O. The dynamic changes in the pattern of liver function tests in pregnant obese women / C.O. Teodorescu, F. Sandru, A. Charkaoui, A. Teodorescu, A.R. Popa, A.I. Miron // Exp. Ther. Med. – 2021. – Vol. 22. – P. 986.
364. Titau C. Total alkaline phosphatase levels by gestational age in a large sample of pregnant women / C. Titau, C. Ternynck, M. Pauchet, M. Stichelbout, G. Bizet, P. Maboudou, B. Onraed, G. Clément, X Lenne, G Potier // Placenta – 2023. – Vol. 132. – P. 32–37.
365. The Pancreas / Ed. H.G. Beger et al. – Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. – vol. 1. – 885 p.
366. Tran, T.T. ACG clinical guideline: Liver disease and pregnancy / T.T. Tran, J. Ahn, N.S. Reau // Am. J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 111. – P. 176–194.
367. Tschesche H. Methods of enzymatic analysis / H. Tschesche, C. Kopp, W.H. Horl et al. // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 30274-30280.
368. Tumminia A. Maternal diabetes impairs insulin and IGF-1 receptor expression and signaling in human placenta / A. Tumminia, N.M. Scalisi, A. Milluzzo, et al // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P. 621680

369. Ushida T. Liver transaminase levels during pregnancy: A Japanese multicenter study/ T. Ushida, T. Kotani, F. Kinoshita, K. Imai, T. Nakano-Kobayashi, N. Nakamura, Y. Moriyama, S. Yoshida, M. Yamashita, H. Kajiyama // J. Matern.-Fetal Neonatal Med. – 2022. – Vol. 35. – P. 5761–5767.
370. Valenzuela A.G. Time – dependent changes in bone, placental and hepatic alkaline phosphatase activity in serum during human pregnancy / A.G. Valenzuela, L. Munson, N.Tarboux, J. Follav // Clin. Chem. – 1987. – Vol. 33, N 10. – P. 1801 – 1806.
371. Varro V. On the value of plasma and urinary pepsinogen determinations / V. Varro // J. Indian Med. Profess. - 1985. - Vol. 12, N 8. - P. 5533 – 5539.
372. Vening R.E. Hormones in saliva / R.E. Vening, M.C. Ginley // Critical reviews in clinical laboratory sciences. – 1986. – Vol. 23, N 2. – P. 95 – 146.
373. Vilella E. Binding of lipoprotein lipase to a2-macroglobulin / E. Vilella, J. Joven, G. Olivercona et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1994. – Vol. 732. – P. 510–513.
374. Ville E. Physiological study of pH stability and sensitivity to pepsin of human gastric lipase / E. Ville, F. Carriere, C. Renou, R. Laugier // Digestion. – 2002. – Vol. 65. – P. 73 – 81.
375. Vince K. What is known and what remains unresolved regarding gestational diabetes mellitus (GDM) / K. Vince, P. Perković, R. Matijević // J Perinat Med. – 2020. – Vol. 48, N 8. – P. 757–763.
376. Vongthavaravat V. Isolated elevation of serum alkaline phosphatase level in an uncomplicated pregnancy a case report / V. Vongthavaravat, M.M. Nurmberger, N. Balodimos et al // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. - Vol. 183, N 2. – P. 505 – 506.
377. Yogman M.W. Nutrients and newborn behavior: neurotransmitters as mediators? / M.W. Yogman // Nutr. Rev. – 1986. – Vol. 44. – P. 74 – 77.
378. Wang R. Detection of placental alkaline phosphatase in ovarian cancer / R. Wang, L. Song, L. Ding // Chung. Hua. Fu. Chan. Ko. Tsa. Chih. – 1996. – Vol. 31, N 2. – P. 107 – 109.

379. Weaver L.T. Effects of protein restriction in early life on growth and function of the gastrointestinal tract of the rat / L.T. Weaver, M. Desai, S. Austin, H.M. Arthur, A. Lucas, C.N. Hales // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 1998. - Vol. 27. - P. 553 - 559.
380. Wei J. Exploration of Serum lipid levels during twin pregnancy / J. Wei, N. Shen, C. Shi, et al // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2023. – Vol. 36, N 2. – P. 2254891.
381. Wilkof-Segev R. Extremely high levels of alkaline phosphatase and pregnancy outcome: Case series and review of the literature/ R. Wilkof-Segev, M. Hallak, R. Gabbay-Benziv // *J. Perinat. Med.* – 2020. – Vol. 49. – P. 191–194
382. Williamson J.M. High folate, perturbed one-carbon metabolism and gestational diabetes mellitus / J.M. Williamson, A.L. Arthurs, M.D. Smith, et al // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, N 19. – P. 3930.
383. Winkler F.K. Structure of human pancreatic lipase / F.K. Winkler, A.D. Arcy, W. Hunziker // *Nature.* – 1990. – Vol. 343. – P. 771 – 791.
384. Wu P. Liver biomarkers, lipid metabolites, and risk of gestational diabetes mellitus in a prospective study among Chinese pregnant women / P. Wu, Y. Wang, Y. Ye, et al // *BMC Med.* – 2023. – Vol. 21, N 1. – P. 150.
385. Yang Y. Gestational diabetes mellitus and preeclampsia: correlation and influencing factors / Y. Yang, N. Wu N // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 831.
386. Ye W. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / W. Ye, C. Luo, J. Huang, et al. // *BMJ.* – 2022. – Vol. 25, N 377. – P. 946.
387. Yu F. Gestational diabetes mellitus is associated with plasma amylase in a chinese pregnant women population / F. Yu, W. Zhou, X. Tan, Y. Jiang // *Clin Lab.* – 2019. – Vol. 65, N 1. – P. 112–114.