

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ИЗБИРАТЕЛЬНЫМИ АНТИАГРЕГАЦИОННЫМИ СВОЙСТВАМИ

Сергей Васильевич Киселёв¹, Лилия Евгеньевна Никитина^{1*}, Марина Минтдиновна Воронцова², Рамиль Габдельхакович Тураев²

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Республиканская станция переливания крови, г. Казань

Реферат

Цель. Изучение влияния новых серосодержащих производных β-пинена на агрегационную способность тромбоцитов и гемокоагуляционную активность плазмы крови человека *in vitro*.

Методы. Серия сульфидов и сульфоксидов пинанового ряда синтезирована на основе β-пинена. Сульфиды получены реакцией электрофильного присоединения тиолов по двойной связи β-пинена в присутствии хлористого цинка. При окислении полученных сульфидов до сульфоксидов такими окислителями, как периодат натрия, мета-хлорнадбензойная кислота, диоксид селена с перекисью водорода и сульфурил хлорид в комбинации с этиловым спиртом, было установлено, что наилучший результат достигается при использовании метода асимметрического окисления с применением окислительной системы Ti(O-i-Pr)₄/(R)-мандаловая кислота/t-BuOOH. Структуру полученных соединений устанавливали при помощи методов ядерно-магнитного резонанса ¹H и ¹³C, хромато-масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Гемокоагуляционную активность полученных соединений оценивали по определению скорости агрегации тромбоцитов и поверхностно-зависимым стандартным коагуляционным тестам. При определении спонтанной агрегации тромбоцитов и коагуляционной активности плазмы использовали венозную кровь пациентов с ишемической болезнью сердца и выраженными изменениями в системе гемостаза, а индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали на плазме, полученной от здоровых доноров.

Результаты. Исходное вещество β-пинен не изменял состояние системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца, а у синтезированных на его основе соединений была обнаружена высокая антиагрегационная активность — спонтанная скорость и показатель агрегации значительно уменьшались и в некоторых случаях достигали нормальных значений. Они также снижали и коагуляционную активность плазмы: нормализовалось активированное частичное тромбопластиновое время, увеличивалось протромбиновое время и международное нормализованное отношение. Однако при этом соединения не влияли на активность тромбина. Наиболее водорастворимый сульфоксид показал наибольшую активность — практически полностью ингибировал спонтанную и индуцированную коллагеном и арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов, а также в большей степени снижал коагуляционную способность плазмы крови пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с другими полученными соединениями.

Вывод. Учитывая низкую токсичность тиотерпеноидов, полученные соединения можно рассматривать как потенциальные лекарственные средства для лечения и профилактики тромбофилии, а также в качестве стабилизаторов препаратов крови.

Ключевые слова: β-пинен, сульфиды и сульфоксиды, тромбоциты, антиагрегационная и антикоагуляционная активность.

NOVEL PERSPECTIVE SUBSTANCES WITH SELECTIVE ANTI-AGGREGANT ACTION S.V. Kiselev¹, L.E. Nikitina¹, M.M. Vorontsova², R.G. Turaev². ¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ²Republican Station of blood transfusion, Kazan, Russia. **Aim.** To study the influence of new sulfur-containing derivatives of β-pinene on the platelet aggregation ability and coagulant activity of human serum *in vitro*. **Methods.** A series of sulfides and sulfoxides have been synthesized based on β-pinene. Sulfides have been synthesized by the electrophilic addition reaction of thiols to the double bond of β-pinene in the presence of ZnCl₂. Sulfides were oxidized to sulfoxides by such oxidizing agents as sodium periodate, meta-Chloroperoxybenzoic acid, selenium dioxide with hydrogen peroxide and sulfuryl chloride in combination with ethyl alcohol. The best result was achieved by asymmetric oxidation method using the Ti(O-i-Pr)₄/(R)-mandelic acid /t-BuOOH oxidation system. Structure of synthesized compounds was ascertained by ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance, chromatomass spectrometry and X-ray structural analysis. Clotting activity of synthesized substances was evaluated by platelets aggregating rates and standard surface-dependent coagulation tests. Venous blood from patients with ischemic heart disease and evident changes in hemostasis system were used to determine spontaneous platelets aggregation and serum clotting activity. The induced platelets aggregation was studied on serum obtained from healthy donors. **Results.** The basic substance (β-pinene) did not influence the hemostasis system status in patients with ischemic heart disease. The substances synthesized on its basis have shown high anti-aggregatory activity: spontaneous velocity and aggregation coefficient reduced significantly and even reached normal values in some cases. Besides, they reduced the serum clotting activity, normalized activated partial thromboplastin time, prothrombin time international normalized ratio. However, the activity of thrombin was not influenced. The most water-soluble sulfoxide showed the most activity and almost completely inhibited spontaneous and collagen-induced and arachidonic acid-induced platelet aggregation, as well as better reduced the serum clotting activity in patients with ischemic heart disease compared to other synthesized substances. **Conclusion.** Taking into account low toxicity of thioterpenoids, the novel substances can be described as potentially promising drugs for medical treatment and prevention of thrombophilia and as agents for blood stabilization. **Keywords:** β-pinene, sulfides and sulfoxides, platelets, anti-aggregating and anti-coagulating activity.

Одним из выдающихся достижений научно-исследовательской лаборатории профессора Д.М. Зубаирова было создание функциональной концепции инициирования системы гемостаза. Её суть заключается в том, что поверхность клеток, контактирующих с кровью, атромбогенна, но при воздействии различных физиологических и патологических агентов она приобретает способность связывать и активировать факторы свёртывания. Эти индукторы, воздействуя на специфические клеточные рецепторы или просто повреждая клетки, приводят к трансформации поверхности мембраны и приобретению ею тромбогенных свойств. В ходе многолетних исследований молекулярных механизмов взаимодействия факторов свёртывания с клеточными мембранами было установлено, что необходимым элементом связывания факторов свёртывания и их активация является экспонирование фосфатидилсерина и появление мезоморфных структур в мембранах [4, 5]. Использование полученных представлений позволило провести целенаправленный синтез соединений, обладающих способностью воздействовать на эти процессы. В качестве исходного вещества был использован β -пинен, относящийся к природным монотерпенам.

Терпены представляют собой обширный класс природных веществ, содержащихся во всех живых организмах. Одна из функций терпеновых соединений — придание механических свойств клеточным мембранам. Их молекулы жёсткие, амфифильные и обеспечивают ван-дерваальсовы взаимодействия с фосфолипидами клеточных мембран. Кроме того, они участвуют и в ключевых процессах, протекающих в мембранах: фарнезол — в алкилирование протеинов на стадии их созревания, убихиноны — в электронных переносах, доликолы участвуют в образовании протеиновых гликозидов. Всё это играет важную роль в формировании и стабилизации мембран [9]. Известно, что сера относится к биогенным элементам, а сульфиды, сульфоксиды и сульфоны природных углеводородов зачастую обладают фармакологической активностью, поэтому объединение в одной молекуле двух фармакофорных фрагментов — терпенового скелета и серосодержащей функции — является предпосылкой для получения новых биологически активных соединений с низкой токсичностью [7].

Сульфиды получали реакцией электрофильного присоединения тиолов по двойной связи β -пинена в присутствии хлористого цинка [6]. Реакции протекали с сохранением пинановой структуры молекулы и образованием аддуктов против правила Марковникова. При окислении полученных сульфидов до сульфоксидов такими окислителями, как периодат натрия, мета-хлорнадбензойная кислота, диоксид селена с перекисью водорода и сульфурил хлорид в комбинации с этиловым спиртом, было установлено, что наилучший результат достигается при использовании метода асимметрического окисления

с применением окислительной системы $Ti(Oi-Pr)_2/(R)$ -миндальная кислота/ t -BuOOH [2, 3]. Структуру полученных соединений устанавливали при помощи ядерно-магнитного резонанса 1H и ^{13}C («Bruker Avance», Германия), хромато-масс-спектрометрии («Turbo Mass Gold», «Perkin Elmer») и рентгеноструктурного анализа («Smart Apex II automatic diffractometer»).

Возможность использования полученных веществ для коррекции гемостаза определяли *in vitro* на плазме крови человека. Венозную кровь получали путём пункции кубитальной вены и стабилизировали 3,8% раствором натрия цитрата в соотношении 9:1. Для приготовления богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали в течение 10 мин при 1000 оборотах в минуту. Верхний слой плазмы переносили в другую пробирку, а остаток повторно центрифугировали в течение 20 мин при 3000 оборотах в минуту для получения плазмы, бедной тромбоцитами, которую использовали для разведения богатой тромбоцитами плазмы до фиксированной объёмной концентрации тромбоцитов и определения коагуляционного гемостаза.

Для оценки системы гемостаза применяли определение скорости агрегации тромбоцитов и поверхностно-зависимые стандартные коагуляционные тесты: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое и тромбиновое время с расчётом международного нормализованного отношения. Агрегационную активность тромбоцитов устанавливали с помощью анализатора «Chrono-Log Corporation» (США) по методу G. Born [8]. Оптическим контролем служил такой же объём плазмы, не содержащей тромбоциты. О степени агрегации судили по максимальной величине падения оптической плотности после окончания реакции по сравнению с исходной величиной. Коагуляционную активность определяли на коагулометре «Минилаб-7001» (Россия).

Для определения спонтанной агрегации тромбоцитов и коагуляционной активности плазмы использовали венозную кровь пациентов с ишемической болезнью сердца и выраженными изменениями в системе гемостаза, а индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали на плазме, полученной от здоровых доноров. С этой целью к 0,45 мл плазмы добавляли 0,05 мл раствора, содержащего 17 мМ препарата в растворе этилового спирта, и инкубировали полученную смесь в течение 5 мин при температуре 37 °С. В контрольных опытах к плазме добавляли растворитель, используемый для приготовления препарата (8–32,45% водного раствора этилового спирта). Для индукции агрегации тромбоцитов применяли растворы адензиндифосфата (АДФ, 5 мкМ), эпинефрина (адреналина, 10 мкМ), коллагена (2 мкг/мл), арахидоновой кислоты (0,5 мМ) и ристомидина (1 мг/мл). Относительную эффективность полученного соединения определяли путём сравнения с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом (пла-

виксом) как широко применяемыми в клинике антиагрегационными препаратами. Для этого использовали плазму пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, которые получали соответствующие лекарственные препараты.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel. Достоверность различий параметров определяли с применением регрессионного и вариационного анализа, критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Наиболее растворимый в воде пинанилсульфоксид (V) показал высокую антиагрегационную активность — практически полностью ингибировал агрегацию тромбоцитов человека, индуцированную арахидоновой кислотой и коллагеном, а также снижал АДФ- и, в большей степени, адреналин-индуцированную агрегацию (табл. 2).

Сравнение с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом показало, что при АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации пинанилсуль-

Таблица 1

Влияние производных тиотерпеноидов пинанового ряда на агрегацию тромбоцитов и показатели коагуляционного гемостаза *in vitro* у пациентов с ишемической болезнью сердца

Соединение в растворе C_2H_5OH	Скорость агрегации, отн.ед/мин	Показатель агрегации, отн.ед	АЧТВ, с	Протромбиновое время, с	МНО	Тромбиновое время, с
Без препарата (I) в 29,8% спирта, n=14	0,265±0,185 0,012±0,02*	2,01±0,6 1,37±0,02*	26,5±4,21 30,1±5,1*	15,0±3,6 19,2±3,4*	1,54±0,2 1,82±0,3*	15,5±0,3 15,3±0,4
Без препарата (II) в 32,6% спирта, n=14	0,94±0,54 0,073±0,02*	3,46±0,94 2,21±0,24*	25,96±2,9 28,34±3,6*	16,1±1,5 17,8±2,1*	1,52±0,33 1,71±0,32*	14,7±0,4 14,9±0,2
Без препарата (III) в 21,5% спирта, n=10	0,723±0,495 0,031±0,02*	3,21±0,97 1,25±0,37*	27,5±5,12 29,2±5,72*	17,0±2,5 18,19±2,4*	1,74±0,41 1,91±0,29*	15,6±0,2 15,9±0,3
Без препарата (IV) в 28,1% спирта, n=8	0,295±0,08 0,16±0,032*	2,28±0,29 1,73±0,25*	24,96±3,1 26,34±4,2*	17,22±1,11 18,5±2,21*	1,42±0,43 1,54±0,42*	16,1±0,3 16,2±0,1
Без препарата (V) в 8,0% спирта, n=19	0,718±0,58 0,04±0,01*	3,32±0,87 1,29±0,24*	25,83±2,21 30,6±1,51*	19,02±1,1 24,8±1,81*	1,22±0,14 1,54±0,11*	15,1±0,9 15,3±0,6

Примечание: I — пинанилсульфид с фрагментом меркаптоэтанола; II — пинанилсульфид с метилмеркаптоацетатным фрагментом; III — пинанилсульфоксид с фрагментом меркаптоэтанола; IV — пинанилсульфоксид с метилмеркаптоацетатным фрагментом; V — пинанилсульфоксид с фрагментом меркаптоуксусной кислоты; n — количество измерений; * $p < 0,05$ по сравнению с показателями без препарата; отн.ед — относительные единицы; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

Полученные результаты показали, что исходное вещество β -пинен не влияет на состояние системы гемостаза пациентов с ишемической болезнью сердца, а у синтезированных на его основе соединений была обнаружена высокая антиагрегационная активность: спонтанная скорость и показатель агрегации значительно уменьшались и в некоторых случаях достигали нормальных значений (не более 0,05 и 1,35 относительных единиц в минуту соответственно, табл. 1). Кроме того, они также снижали и коагуляционную активность плазмы: нормализовалось активированное частичное тромбопластиновое время, увеличивались протромбиновое и международное нормализованное отношение. Однако при этом наши соединения не влияли на активность тромбина (тромбиновое время не изменялось). Это означает, что полученные вещества ингибируют активацию коагуляционных факторов и не изменяют их ферментативную активность.

фоксид обладает таким же антиагрегационным эффектом, как ацетилсалициловая кислота, но уступает в 1,4 раза клопидогрелу при агрегации, вызванной АДФ (табл. 2). В случае коллагеновой и арахидоновой активации тромбоцитов эффективность пинанилсульфоксида оказалась более значимой как в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (в 3,9 и 10 раз соответственно), так и с клопидогрелом (в 3,4 и 10 раз).

Таким образом, отличительная особенность нашего соединения — его способность избирательно блокировать агрегацию тромбоцитов, вызываемую коллагеном и арахидоновой кислотой.

Коллаген-индуцированная активация тромбоцитов осуществляется в основном через их $P2X_1$ -рецепторы [12]. В настоящее время считают, что роль $P2X_1$ -рецепторов не столь значима для полноценной активации тромбоцитов, так как при фармакологической блокаде $P2Y_1$ - и $P2Y_{12}$ -рецепторов стимуляция $P2X_1$ -рецепторов приво-

Влияние соединений на индуцированную *in vitro* агрегацию тромбоцитов (%)

Индуктор	Контроль, n=19	Пинанилсульфоксид (V), n=19	АСК, n=12	Клопидогрел, n=11
Аденозиндифосфат, норма 50–75	54,41±1,56	49,33±1,31**	46,3±9,1#	35,1±3,2#†
Адреналин, норма 60–71	66,5±2,50	40,33±7,31**	36,3±3,1#	51,3±0,7†
Арахидоновая кислота, норма 62–69	65,5±3,50	1,2±0,9**	24,6±2,4#†	64,6±2,8†
Коллаген, норма 50–75	63,33±10,21	9,8±4,1**	38,4±14,6#†	33,1±10,7#†
Ристомицин, норма 50–75	66,66± 6,31	70,66±1,32	48,2±19,1†	56,4±9,8†

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; *p <0,05 по отношению к контролю, #p <0,05 по отношению к норме, †p <0,05 по отношению к соединению пинанилсульфоксид (V).

дит лишь к изменению формы тромбоцитов [14]. Кроме того, генетически дефицитные по P2X₁-рецепторам мыши не имеют видимых проблем с точки зрения физиологического гемостаза и устойчивы к системному тромбозу, вызываемому смесью коллагена и адреналина [10]. Однако мыши с генетически увеличенным содержанием P2X₁-рецепторов по сравнению с обычными особями более склонны к системному тромбозу [13], что и подтверждают эксперименты с селективным антагонистом P2X₁-рецепторов NF449, который угнетает активацию тромбоцитов и замедляет тромбообразование *in vivo* [11]. Всё это свидетельствует о том, что потенциальные блокаторы P2X₁-рецепторов могут иметь клиническое значение.

В свете этого полученные сульфиды и сульфоксиды пинанового ряда являются перспективными соединениями, которые наряду с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом могли бы быть использованы в качестве антиагрегантов для профилактики инсульта и инфаркта миокарда. Кроме того, всесторонние экотоксикологические исследования монотерпенов, включающие испытания на острую токсичность для человека, животных и растений, а также тесты на генотоксичность, тератогенную токсичность и влияние на репродуктивную функцию организмов показали, что терпены относятся к малотоксичным соединениям, не обладают мутагенными свойствами и не являются репродуктивными ядами [1]. Следовательно, учитывая способность наших веществ полностью подавлять спонтанную активацию тромбоцитов и низкую токсичность серосодержащих терпенов (полулетальная доза 4900±4100 мг/кг), полученные вещества можно применять при трансфузиологии в качестве стабилизаторов препаратов крови.

ВЫВОДЫ

1. Полученные сульфиды и сульфоксиды пинанового ряда нормализуют *in vitro* спонтанную агрегацию тромбоцитов в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца и снижают

её коагуляционную активность, что позволяет рассматривать их как потенциальные лекарственные средства для профилактики тромбофилии.

2. Снижение агрегационной активности тромбоцитов обусловлено в основном способностью полученных веществ избирательно блокировать P2X₁-рецепторы тромбоцитов.

3. Свойство синтезированных серосодержащих терпенов подавлять спонтанную активацию тромбоцитов в сочетании с низкой токсичностью позволяет рассматривать их как перспективные вещества для применения в трансфузиологии в качестве стабилизаторов препаратов крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникиенок М.О., Никитина Л.Е., Ильинская О.Н. Характеристика токсических и генотоксических эффектов новых производных карановой и ментановой структур по отношению к бактериям // Вестн. Татарстан. отделения Рос. эколог. академии. – 2006. – Т. 1, №27. – С. 23–26.
2. Арефьев А.В., Старцева В.А., Никитина Л.Е. Разработка синтетического подхода к диастереомерно чистым сульфоксидам пинанового ряда // Химия в интересах устойчивого развития. – 2012. – Т. 20. – С. 249–252.
3. Арефьев А.В., Старцева В.А., Никитина Л.Е. и др. Получение и изучение свойств двух полиморфных модификаций бета-гидроксисульфоксида пинанового ряда // ЖОХ. – 2012. – Т. 82, вып. 3. – С. 447–452.
4. Киселёв С.В., Зубаиров Д.М., Киришин С.В. Влияние радиационного воздействия на взаимодействие протромбина с фрагментами клеточных мембран // Бюлл. экп. биол. и мед. – 2002. – №11. – С. 515–518.
5. Киселёв С.В., Зубаиров Д.М., Тимербаев В.Н. Взаимодействие фактора X человека с тканевым тромбопластином // Биомед. хим. – 2003. – Т. 49, №5. – С. 443–450.
6. Никитина Л.Е., Диева С.А., Племенков В.В. 7,7-диметил-2,10-эпоксидцикло[3.1.1]гептан. Синтез, структура и продукты раскрытия эпоксидного цикла // ЖОХ. – 2001. – Т. 71, вып. 8. – С. 1233–1237.
7. Никитина Л.Е., Артёмова Н.П., Старцева В.А. Природные и тиомодифицированные монотерпеноиды. – Germany: LAP LAMBERT, 2012. – 167 с.
8. Born G. Aggregation of blood platelets by adenosine

diphosphate and its reversal // *Nature* (London). — 1962. — Vol. 194. — P. 927-929.

9. *Farzaneh M., Ahmadzadeh M., Hadian J. et al.* Chemical composition and antifungal activity of the essential oils of three species of *Artemisia* on some soil-borne phytopathogens // *Commun. Agric. Appl. Biol. Sci.* — 2006. — Vol. 71, iss. 3. — P. 1327-1333.

10. *Hechler B., Lenain N., Marchese P. et al.* A role of the fast ATP-gated P2X₁ cation channel in thrombosis of small arteries in vivo // *J. Exp. Med.* — 2003. — Vol. 198. — P. 661-667.

11. *Hechler B., Manganat S., Zighetti M.L. et al.* Inhibition of platelet functions and thrombosis through selective or nonselective inhibition of the platelet P2 receptors with increasing doses of NF449 [4,4',4'',4'''-carbonylbis(imino-

5,1,3-benzenetriylbis-(carbonylimino))]tetrakis-benzene-1,3-disulfonic acid octasodium salt // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2006. — Vol. 314. — P. 232-243.

12. *Oury C., Toth-Zsomboki E., Thys C et al.* The ATP-gated P2X₁ ion channel acts a positive regulator of platelet responses to collagen // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1264-1271.

13. *Oury C., Kuijpers M.J., Toth-Zsomboki E. et al.* Overexpression of the platelet P2X₁ ion channel in transgenic mice generates a novel prothrombotic phenotype // *Blood.* — 2003. — Vol. 101. — P. 3969-3976.

14. *Rolf M.G., Mahaut-Swih M.P.* Effects of enhanced P2X₁ receptor Ca²⁺ signals functional responses in human platelets // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 88. — P. 495-502.

УДК 618.4-036.4: 618.439-001.8:618.346: 616.152.11: 612.664.17

НО15

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛАКТАТА В АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ И В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

Юрий Владимирович Кореновский^{1}, Татьяна Николаевна Чугунова²,
Оксана Николаевна Фильчакова¹, Лидия Михайловна Синельникова¹,
Юлия Владимировна Шабалина¹, Светлана Александровна Ельчанинова¹*

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул,

²Перинатальный центр (клинический) Алтайского края, г. Барнаул

Реферат

Цель. Оценка значимости содержания лактата в амниотической жидкости и пуповинной крови новорожденных в раннем неонатальном периоде в качестве индикаторов повышенного риска патологического исхода у новорожденных при перинатальной гипоксии.

Методы. Биохимическими методами определяли концентрации лактата и креатинина в первом периоде родов в амниотической жидкости; в плазме крови новорожденных при рождении и на 3–4-е сутки жизни определяли концентрацию лактата.

Результаты. При срочных родах, осложненных перинатальной гипоксией новорожденных, концентрация лактата в амниотической жидкости была повышена в сравнении с таковой в амниотической жидкости при нормально протекающих родах (10,6±3,18 против 7,1±1,45 ммоль/л, p < 0,001). Перерасчет концентраций лактата в амниотической жидкости с учетом ее разведения показал значительно более существенную разницу концентраций (0,083±0,016 против 0,039±0,003 ммоль/л лактата на 1 мкмоль/л креатинина, p < 0,001). Концентрация лактата в плазме пуповинной крови новорожденных с перинатальной гипоксией была выше, чем у здоровых новорожденных (16,4±4,96 против 9,5±3,16 ммоль/л, p < 0,001). Концентрация лактата в плазме пуповинной крови новорожденных в раннем неонатальном периоде повышалась, причём у новорожденных с перинатальной гипоксией это повышение было более выражено, чем у здоровых новорожденных (28,1±7,75 против 13,3±3,50 ммоль/л, p < 0,001).

Вывод. Определение концентрации лактата в амниотической жидкости в первом периоде родов может указывать на гипоксию плода в родах; в раннем неонатальном периоде отмечено усиление образования лактата у новорожденных, причём более выражено этот процесс протекает при перинатальной гипоксии.

Ключевые слова: лактат, перинатальная гипоксия, амниотическая жидкость.

LACTATE CONCENTRATION IN AMNIOTIC FLUID AT EARLY NEONATAL PERIOD IN PERINATAL HYPOXIA
Yu.V. Korenovsky¹, T.N. Chugunova², O.N. Filchakova¹, L.M. Sinelnikova¹, Yu.V. Shabalina¹, S.A. Elchaninova¹. ¹Altay State Medical University, Barnaul, Russia, ²Perinatal Clinical Centre of the Altay Krai, Barnaul, Russia. **Aim.** To determine the prognostic value of lactate concentration in amniotic fluid and umbilical cord blood of newborns at early neonatal period as indicators of increased risk of unfavorable outcome in infants with perinatal hypoxia. **Methods.** Determination of lactate and creatinine concentration in amniotic fluid at first stage of labor was performed by biochemical means. Determination of lactate concentration in the blood serum of infants at birth and at 3–4 days of life was also performed. **Results.** In timely delivery associated with perinatal hypoxia lactate concentration in amniotic fluid was increased compared to the lactate concentration in amniotic fluid during normal labor (10.6±3.18 vs 7.1±1.45 mmol/l, p < 0.001). Recalculation of the lactate concentrations in amniotic fluid considering its dilution has showed a substantial difference in concentrations (0.083±0.016 vs. 0.039±0.003 mmol/l of lactate per 1 mmol/l creatinine, p < 0.001). Cord blood serum lactate concentrations in newborns with perinatal hypoxia was higher compared to healthy infants (16.4±4.96 vs 9.5±3.16 mmol/l, p < 0.001).