

УДК 616.831-001.8-005.4-008.6-053.31-074:543.544.5.068.7:577.122.3

Г.О. Яновська, О.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина
Зміни метаболізму амінокислот
при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії
та їх залежність від клінічної симптоматики

Харківський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):112-116; doi 10.15574/SP.2017.84.112

Мета: вивчити зміни рівнів амінокислот (АК) при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії (ГІЕ) залежно від клінічної симптоматики.

Пацієнти і методи. Було обстежено 117 новонароджених з ГІЕ та 35 відносно здорових новонароджених. Проведено дослідження вільних АК крові методом високоефективної рідинної хроматографії.

Результати. У гострому періоді ГІЕ виявлено підвищення рівнів глутамату, гліцину, що відповідає літературним даним, а також метіоніну та АК, задіяних у енергетичному метаболізмі та підтримці постійного рівня глюкози крові — аланін, треонін, валін, лейцин; зниження рівнів триптофану і тирозину, які є попередниками нейромедіаторів. У ранньому відновному періоді ГІЕ порівняно з гострим відмічались частіші зміни АК циклу сечовини, аспартату; зниження рівнів валіну. Зміни АК відрізнялися залежно від перебігу ГІЕ: при судомному синдромі частіше був знижений триптофан і підвищений аспартат, а в ранньому відновному періоді частіше був знижений рівень тирозину. У дітей, які перенесли набряк мозку, з більшою частотою відзначалося зниження аспартату, триптофану. При синдромі пригнічення ЦНС у гострому періоді частіше був знижений цитрулін, а метіонін і аргінін змінювались рідше. Синдром збудження супроводжувався більш частими підвищеними цистину і таурину.

Висновки. Виявлені зміни підтверджують, що метаболізм АК займає одне з провідних місць у патогенезі ГІЕ; найчастіше виявлялися зміни АК, які беруть участь у нейротрансмітерному та енергетичному обміні, детоксикації аміаку. Це дає підстави для метаболічної корекції і профілактики ускладнень.

Ключові слова: перинатальні ураження, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, амінокислоти.

Changes of the amino acid metabolism in hypoxic-ischemic encephalopathy and their dependence on clinical symptoms

A.A. Yanovska, E.Ya. Grechanina, Yu.B. Grechanina

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Objective. To study the changes of amino acid levels in hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), depending on the severity of clinical symptoms.

Materials and methods. The study involved 117 infants with HIE and 35 relatively healthy newborns. The detection of the serum free amino acids by using a high-performance liquid chromatography was performed in all patients.

Results. During the acute period of HIE, a level increase of glutamate and glycine was determined that corresponds to the literature data, and methionine and amino acids, involved in energy metabolism and maintenance of a constant level of blood glucose, such as alanine, threonine, valine, leucine, as well. Besides, the decreased levels of tryptophan and tyrosine, which are precursors of neurotransmitters, were observed. In the early recovery period of HIE, in comparison with the acute period, the frequent changes of the urea cycle amino acids, aspartate, and the decreased level of valine were diagnosed.

The changes of amino acids differed depending on the course of the HIE. Thus, in case of seizures, the reduced tryptophan and elevated aspartate levels were often observed, and in the early recovery period, the level of tyrosine was usually reduced. In children with brain edema, a decreased aspartate and tryptophan levels were frequently detected. On the CNS depression syndrome, in its acute period, there were often reduced citrulline, as opposed to the levels of methionine and arginine that were changed less frequently. The excitation syndrome was often accompanied by the raised cysteine and taurine levels.

Conclusions. The identified data suggest that the metabolism of amino acids plays one of the leading roles in the pathogenesis of HIE. The most commonly identified changes occurred in the levels of amino acid that are involved in neurotransmission processes, energy metabolism, and detoxification of ammonia. The research results give grounds for metabolic correction and prevention of complications.

Keywords: perinatal affection, hypoxic-ischemic encephalopathy, amino acids.

Изменения метаболизма аминокислот при гипоксически-ишемической энцефалопатии и их зависимость от клинической симптоматики

A.A. Яновская, Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Цель: изучить изменения уровней аминокислот (АК) при гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЕ) в зависимости от клинической симптоматики.

Пациенты и методы. Было обследовано 117 новорожденных с ГИЕ и 35 относительно здоровых новорожденных. Проведено исследование свободных аминокислот крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. В остром периоде ГИЕ выявлено повышение уровня глутамата, глицина, что соответствует литературным данным, а также метионина и АК, задействованных в энергетическом метаболизме и поддержании постоянного уровня глюкозы крови — аланин, треонин, валин, лейцин; снижение уровней триптофана и тирозина, которые являются предшественниками нейромедиаторов. В раннем восстановительном периоде ГИЕ по сравнению с острым чаще отмечались изменения АК цикла мочевины, аспартата, снижение уровня валина.

Изменения АК отличались в зависимости от течения ГИЕ: при судорожном синдроме чаще был снижен триптофан и повышен аспартат, а в раннем восстановительном периоде чаще был снижен уровень тирозина. У детей, перенесших отек мозга, с большей частотой отмечалось снижение аспартата, триптофана. При синдроме угнетения ЦНС в остром периоде чаще был снижен цитруллин, а уровни метионина и аргинина изменялись реже. Синдром возбуждения ЦНС сопровождался более частыми повышениями цистина и таурина.

Выводы. Обнаруженные изменения подтверждают, что метаболізм АК занимает одно из ведущих мест в патогенезе ГИЕ; наиболее часто выявлялись изменения АК, участвующих в процессах нейротрансмиссии и энергетическом обмене, детоксикации аммиака. Это дает основание для проведения метаболіческой коррекции и профілактики осложнений.

Ключевые слова: перинатальные поражения, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, аминокислоты.

Вступ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) обумовлює більше половини перинатальних уражень нервової системи [5]. Роль і взаємодія метаболічних шляхів у патогенезі ГІЕ вивчені недостатньо, щоб бути основою для адекватної терапії. Гіпоксія-ішемія (ГІ) провокує каскад метаболічних порушень у мозку новонародженого, включаючи ексайтотоксичність, окислювальний стрес та недостатність мітохондрій [8].

Дослідження останніх років метаболізму мозку після гіпоксії виявили цілий ряд змін: після ГІ спостерігається тривала депресія метаболізму мітохондрій; пошкоджені астроцити не можуть активізувати поглинання надлишкового глутамату, сприяючи ексайтотоксичності. Крім того, нейрони залежать від синтезу нейротрансмітерів в астроцитах. Знижується активність пентозофосфатного шляху (альтернативний шлях окислення глюкози), що може підвищити сприйнятливості мозку новонароджених до окислювального стресу [8]. Порушення роботи антиоксидантних систем і пошкодження клітин мозку можуть призводити до таких ускладнень, як церебральний параліч і/або епілепсія [11].

За даними Американської академії педіатрії, гіпоксія є найбільш частою причиною судом у новонароджених (65–70% випадків). Патогенез цих судом коротко можна звести до дефіциту енергії у нейроні, а звідси — до дефекту K^+ , Na^+ АТФ-ази; визначається дефіцит γ -аміномасляної кислоти (інгібіторний нейротрансмітер) і надлишок збуджуючих трансмітерів [5]. На початку нападу в експерименті виявлялось швидке підвищення церебральної цитохром-С-оксидази, потім її базовий рівень знижувався, демонструючи прогресуюче зниження окисного метаболізму мітохондрій [7].

Тривають дослідження ролі амінокислот у процесах, що супроводжують гіпоксію. Провідним у патогенезі ГІЕ є перезбудження глутаматних NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторів глутаматом, який надмірно вивільняється з синапсів при загибелі нейронів. Це призводить до деполяризації мембрани, збільшує приплив хлоридів і кальцію в клітину, активує процеси протеолізу та апоптозу [2,12].

У гострому періоді ішемії виявлений дисбаланс амінокислот у бік збільшення збуджуючих (аспарагінова і глутамінова) і зменшення гальмівних (гліцин, пролін, таурин) [4]. Була доведена нейротрансмітерна роль серину: зв'я-

зуючись з NMDA-рецепторами, він бере участь у механізмах ексайтотоксичності, перинатальної асфіксії та епілепсії [9]. Доведено нейропротекторні властивості таурину [10].

Мета роботи: вивчити зміни рівнів амінокислот (АК) при ГІЕ залежно від клінічної симптоматики.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 152 дитини, розподілені на дві групи: I — діти з ГІЕ (n=117), II — діти без ознак ГІЕ (n=35). У кожній групі виділено дві підгрупи: А — діти віком до місяця, що відповідає гострому періоду ГІЕ (I А, n=60; II А, n=17); В — діти віком 1–4 місяці — ранній відновний період ГІЕ (I В, n=57; II В, n=18). Середній вік обстежених дітей склав у групі А $17,57 \pm 1,035$ доби, у групі В — $65,5 \pm 2,78$ доби. Стан дітей у гострому періоді ГІЕ розцінювався від середнього до дуже важкого. Усім дітям проводилося комплексне обстеження. Методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на апараті WATERS MODEL 510 HPLC PUMP вивчено 25 вільних амінокислот (АК) крові: аспарагінова (АСП) і глутамінова кислоти (ГЛУ), аспарагін (АСН), глутамін (ГЛН), серин (СЕР), метіонін (МЕТ), цистин (ЦИС), таурин (ТАУ), гістидин (ГІС), аргінін (АРГ), орнітин (ОРН), цитрулін (ЦИТ), треонін (ТРЕ), аланін (АЛА), триптофан (ТРИ), гліцин (ГЛІ), пролін (ПРО), гідроксипролін (Г-ПРО), α -амінобутират (ААБ), валін (ВАЛ), ізолейцин (ІЛЕ), лейцин (ЛЕЙ), фенілаланін (ФЕН), тирозин (ТИР), лізин (ЛІЗ).

Статистична обробка експериментальних даних проведена за допомогою програми статистичного аналізу Statistica 6 з використанням непараметричних методів χ^2 -квадрат і Фішера. Відмінності вважалися значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У гострому періоді у крові дітей з ГІЕ достовірно частіше виявляли зміни наступних АК (табл. 1): глутамат ($p=0,001$), гліцин ($p=0,038$), аланін ($p=0,001$), валін ($p=0,01$), треонін ($p=0,028$) частіше були підвищеними, а триптофан — зниженим ($p=0,000$); частіше змінювався рівень ізолейцину ($p=0,007$). При використанні точного критерію Фішера статистично значущі відмінності виявлені також для наступних АК: аргінін ($p_{Fet}=0,011$), лізин ($p_{Fet}=0,011$), метіонін ($p_{Fet}=0,015$), лейцин ($p_{Fet}=0,021$), гістидин ($p_{Fet}=0,028$), тирозин ($p_{Fet}=0,015$), цистин ($p_{Fet}=0,035$).

Таблиця 1

Зміни рівнів амінокислот крові у обстежених дітей

АК	Група А (n=77)				p	Група В (n=75)				p
	I A (n=60)		II A (n=17)			I B (n=57)		II B (n=18)		
	↓	↑	↓	↑		↓	↑	↓	↑	
АСП	5	5	0	0	0,96	10	4	0	0	0,66
ГЛУ	3	20	0	0	0,01*	1	21	0	0	0,007*
АСН	5	7	0	0	0,133	8	5	0	0	0,083
ГЛН	1	7	0	0	0,282	10	15	0	0	0,003*
АЛА	4	26	0	0	0,001*	2	20	0	0	0,007*
СЕР	3	3	0	0	0,40	14	3	0	0	0,031*
ГЛІ	0	10	1	0	0,038*	1	16	0	1	0,109
ТРЕ	8	16	0	1	0,028*	7	13	0	0	0,013*
ГПРО	0	11	0	1	0,21	0	1	0	0	0,57
ПРО	3	2	0	0	0,47	3	6	0	0	0,199
ПІС	11	2	0	0	0,11	24	2	1	0	0,008*
АРГ	1	15	0	0	0,057	4	11	0	0	0,052
ОРН	0	5	0	0	0,22	9	9	0	0	0,024*
ЦИТ	14	1	1	0	0,227	17	6	0	0	0,005*
ААБ	6	1	0	0	0,336	0	5	0	0	0,193
ТИР	13	2	0	0	0,071	5	3	0	0	0,243
ФЕН	1	4	0	0	0,47	4	2	0	0	0,357
ТРИ	28	6	0	0	0,000*	20	0	0	0	0,003*
ЛІЗ	1	15	0	0	0,057	3	22	0	0	0,003*
МЕТ	1	20	0	1	0,63	7	11	0	0	0,024*
ЦИС	10	8	1	0	0,113	1	3	0	0	0,513
ТАУ	0	4	0	0	0,274	1	6	0	0	0,296
ІЛЕ	13	11	0	0	0,007*	4	8	0	0	0,105
ЛЕЙ	3	11	0	0	0,089	6	5	0	0	0,131
ВАЛ	5	18	0	0	0,010*	9	0	0	0	0,072

Примітка: * – статистично значуща різниця при порівнянні груп (p<0,05).

Участь деяких із цих АК у функціонуванні ЦНС в умовах гіпоксії доведено багатьма дослідженнями [2,4,5,12]: перезбудження надмірним глутаматом NMDA-рецепторів є провідним у патогенезі ПЕ. Збігаються з літературними даними і підвищення рівнів гліцину (гальмівний медіатор), а також зміни рівнів гістидину і цистину, які є природними антиоксидантами [4].

Нами також виявлені зміни рівнів інших АК при гіпоксичному ураженні. Аланін та АК з розгалуженим ланцюгом (валін, ізолейцин) можуть бути джерелом глюкози в глюконеогенезі і включатися в енергетичний обмін – аланін як складова коензиму А, валін у циклі лимонної кислоти [1,3], і їх підвищення може бути компенсаторним на пошкоджуючу дію ішемії.

Метіонін виступає не тільки донатором метильних груп у синтезі активних речовин (фосфатидилхолін, катехоламіни тощо), але й через метіонін-тРНК задіяний в ініціації процесів трансляції та може впливати на регуляцію метаболічних процесів, що змінюється під дією гіпоксії [1]. Так, встановлено, що перезбудження NMDA-рецепторів порушує епігенетичну регуляцію (деметилування) активності D-аспартат-оксидази [6]. Виявлене зниження рівнів триптофану і тирозину може бути наслідком їх активного використання як субстратів для синтезу нейромедіаторів – серотоніну і дофаміну, а також катехоламінів [3].

У ранньому відновному періоді достовірно частіше змінювались рівні глутамату (p=0,007), аланіну (p=0,007), треоніну (p=0,013), лізину (p=0,003), триптофану (p=0,003), гістидину (p=0,008), глутаміну (p=0,003), орнітину (p=0,024), цитруліну (p=0,005), метіоніну (p=0,024) та серину (p=0,031).

При використанні точного критерію Фішера статистично значущі відмінності виявлені також для гліцину (p_{Fet}=0,030), аргініну (p_{Fet}=0,01), ізолейцину (p_{Fet}=0,027), аспартату (p_{Fet}=0,014) та аспарагіну (p_{Fet}=0,019).

У відновному періоді зберігалось підвищення рівнів АК, що задіяні в енергетичному метаболізмі та глюконеогенезі, – аланіну та треоніну. Це корелює з даними, що після ПІ спостерігається тривала депресія метаболізму мітохондрій [7]. Ми також виявили більш виразні зміни АК, залучених до детоксикації аміаку: крім аргініну, частіше зміненими були цитрулін, орнітин, глютамін, можливо, як відповідь на катаболізм при гіпоксії. Часто знижені

аспартат і аспарагін задіяні у механізмах ексайтотоксичності, а також в імунній відповіді і фагоцитозі [2]; серин залучається до нейропротекції [9], синтезу медіаторів та глутатіону.

Провідними клініко-неврологічними синдромами у обстежених дітей з ПЕ у гострому періоді були: синдром пригнічення ЦНС – у 46 (67,7%) дітей, судомний синдром – у 31 (51,7%) дитини; 29 (48,3%) дітей перенесли набряк головного мозку. Проведено дослідження співвідношення змін рівнів АК із розвитком цих клінічних проявів. У дітей, у яких на тлі ПЕ розвинувся судомний синдром (табл. 2), достовірно частіше знижувався рівень триптофану (p=0,016) і підвищувався аспартат (p=0,034); також частіше підвищувався аланін, однак p=0,165>0,05.

Триптофан та аланін залучені, відповідно, до нейротрансмітерного та енергетичного метаболізму, тобто їх підвищення може бути «дією у відповідь» для захисту. Високі рівні аспартату підвищують ексайтотоксичність [2], що може поглиблювати ураження клітин ЦНС та,

Таблиця 2

Сполученість змін амінокислот, для яких виявлений зв'язок з наявністю судомного синдрому у дітей з ГІЕ

АК	Судоми (n=31)				Немає судом (n=29)				Похибка Р
	↓	N	↑	Σ	↓	N	↑	Σ	
Група А									
ТРИ	20	9	2	31	8	17	4	29	0,016*
АСП	1	25	5		4	25	0		0,034*
АЛА	2	12	17		2	18	9		0,165
Група В									
ТИР	5	16	0	21	1	32	3	36	0,023*
МЕТ	4	24	8		3	17	1		0,057

Примітка: * – статистично значуща різниця при порівнянні груп (p<0,05).

можливо, грати роль у патогенезі судом у новонародженого. У відновному періоді у дітей з неонатальними судомами достовірно частіше був знижений тирозин (p=0,023) – попередник дофаміну та катехоламінів. Частіше підвищувався метіонін, хоча p=0,057>0,05.

Перенесли набряк мозку в гострому періоді ГІЕ 29 (48%) обстежених дітей. При аналізі АК у них (табл. 3) достовірно частіше зустрічалося зниження рівнів аспарагіну (p=0,038) і триптофану (p=0,043), а також цистину (p=0,085), в той час як за відсутності набряку мозку рівні аспарагіну і цистину частіше були підвищені. Можливо, це наслідок виснаження при важкому ураженні мозку процесів, до яких залучені ці АК: енергетичний і нейротрансмітерний (триптофан, аспарагін) метаболізм, антиоксидантна функція (цистин) та інші. Достовірної різниці щодо змін амінокислот у відновному періоді ГІЕ у дітей після набряку мозку не виявлено, вірогідно, ці зміни АК при набряку мозку були реакцією на гостре ураження та нівелювались після стабілізації стану.

При синдромі пригнічення ЦНС (табл. 4) достовірно частіше визначалися зміни АК циклу сечовини у бік їх зниження (для цитруліну p=0,048, для аргініну p=0,044), а також зниження метіоніну та ізолейцину, що може

Таблиця 3

Сполученість змін амінокислот, для яких виявлений зв'язок із наявністю набряку мозку у дітей з ГІЕ

Група А	Набряк мозку				Немає набряку				Похибка Р
	↓	N	↑	Σ	↓	N	↑	Σ	
АЧН	5	22	2	29	0	26	5	31	0,038*
ТРИ	18	10	1		10	16	5		0,043*
ЦИС	6	22	1		4	20	7		0,085

Примітка: * – статистично значуща різниця при порівнянні груп (p<0,05).

Таблиця 4

Сполученість змін амінокислот, для яких виявлений зв'язок із синдромом пригнічення ЦНС у дітей з ГІЕ

АК	Синдром пригнічення ЦНС				Немає синдрому				Похибка Р
	↓	N	↑	Σ	↓	N	↑	Σ	
Група А									
ЦИТ	14	31	1	46	0	14	0	14	0,048*
МЕТ	1	34	11		0	5	9		0,019*
АРГ	1	37	8		0	7	7		0,044*
ІЛЕ	13	26	7		0	10	4		0,067
Група В									
ТИР	6	22	2	30	0	26	1	27	0,038*
ТРИ	14	16	0		6	21	0		0,048*

Примітка: * – статистично значуща різниця при порівнянні груп (p<0,05).

Таблиця 5

Сполученість змін амінокислот, для яких виявлений зв'язок із синдромом збудження ЦНС при ГІЕ

АК	Збудження ЦНС				Немає збудження ЦНС				Похибка Р
	↓	N	↑	Σ	↓	N	↑	Σ	
Група А									
ЦИС	0	3	3	6	10	39	5	54	0,016*
ТАУ	0	4	2		0	52	2		0,046*
Група В									
ГЛУ	1	0	4	5	0	34	18	52	0,000*
ПС	0	4	1		24	27	1		0,027*

Примітка: * – статистично значуща різниця при порівнянні груп (p<0,05).

бути наслідком порушення детоксикації аміаку та енергетичного дефіциту і грати роль у патогенезі синдрому пригнічення ЦНС. У відновному періоді синдрому пригнічення достовірно частіше визначалося зниження рівнів тирозину (p=0,038) і триптофану (p=0,048), що може бути наслідком виснаження нейротрансмісії.

При синдромі збудження ЦНС у гострому періоді (табл. 5) достовірно частіше підвищувався рівень цистину (p=0,016) і таурину (p=0,046). Таурин є збуджуючою АК та має нейропротекторну роль при гіпоксії [10]; цистин задіяний в енергетичному обміні, синтезі таурину. У відновному періоді частіше підвищувався глутамат.

Висновки

1. У гострому періоді ГІЕ достовірно частіше підвищувались рівні глутамату, гліцину, аланіну, валіну, метіоніну і лізину, тобто АК, які передусім залучені до ексайтотоксичності, енергетичного обміну та глюконеогенезу. Знижувались триптофан і тирозин, а також гістидин і цистин, необхідні для синтезу медіаторів та антиоксидантної дії.

2. У відновному періоді порівняно з гострим частіше були змінені амінокислоти, залучені до детоксикації аміаку, енергетичного метаболізму.

3. Рівні АК відрізнялися залежно від клінічного перебігу ГЕ: при судомному синдромі частіше знижувався триптофан і підвищувався аспартат, а у відновному періоді знижувався тирозин та підвищувався метіонін. У дітей, які перенесли набряк мозку, з більшою частотою відзначалося зниження аспартату, триптофану, цистину. При синдромі пригнічення ЦНС у гострому періоді частіше знижувався цитру-

лін, у відновному — тирозин та триптофан; при синдромі збудження частіше підвищувалися цистин і таурин.

4. Виявлені зміни підтверджують залученість цих АК до патогенезу та механізмів компенсації при ГЕ, що дає підстави для проведення метаболічної корекції.

Перспективи подальших досліджень. Ми вважаємо доцільним дослідження змін АК крові разом із органічними сполуками сечі (газова хроматографія) для більш глибокого вивчення взаємодії метаболічних шляхів при ГЕ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов / А.О. Сырвая, Л.Г. Шаповал, В.А. Макаров [и др.]. — Харьков: Щедра садиба плюс, 2014. — 228 с.
2. Пипа Л.В. Вивчення впливу ексайтотоксичних амінокислот на ступінь порушення свідомості при гнійних менингітах у дітей / Л.В. Пипа, Т.В. Свістільнік // Здоровье ребенка. — 2013. — №4. — С.47.
3. Северин С.Е. Биологическая химия: учебник / С.Е. Северин. — 2-е изд. — Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 784 с.
4. Стан нейроамінокислот у хворих у гострому періоді інфаркту мозку з когнітивними порушеннями / І.С.Зозуля, В.І. Боброва, М.П. М'ясникова, Н.С. Сич // Международный неврологи. журн. — 2010. — №7(37).
5. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. / Н.П. Шабалов. — 3-е изд., испр. и доп. — Москва: МЕДпресс-информ, 2004. — Т.1. — 608 с.
6. Age-Related Changes in D-Aspartate Oxidase Promoter Methylation Control Extracellular D-Aspartate Levels and Prevent Precocious Cell Death during Brain Aging / Punzo D., Errico F., Cristino L. [et al.] // J. Neurosci. — 2016. — Mar 9; 36(10). — P.3064—78. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3881-15.2016
7. Changes in Cerebral Oxidative Metabolism during Neonatal Seizures Following Hypoxic-Ischemic Brain Injury / Mitra S., Bale G., Mathieson S. [et al.] // Front Pediatr. 2016. — Vol.4. — P.83. doi: 10.3389/fped.2016.00083.
8. Glucose and Intermediary Metabolism and Astrocyte-Neuron Interactions Following Neonatal Hypoxia-Ischemia in Rat / Brekke E., Berger H.R., Wider?e M. [et al.] // Neurochem Res. — 2017. — Vol.42, №1. — P.115—132. doi: 10.1007/s11064—016—2149—9.
9. Increased concentrations of both NMDA receptor co-agonists D-serine and glycine in global ischemia: a potential novel treatment target for perinatal asphyxia / Fuchs S.A., Peeters-Scholte C.M., de Barse M.M. [et al.] // Amino Acids. — 2012. Vol.43, №1. — P.355—363. Doi: 10.1007/s00726-011-1086-9.
10. Neuroprotective actions of taurine on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats / Zhu X.Y., Ma P.S., Wu W. [et al.] // J. brainresbull. — 2016. — Vol.124. — P.295—305. — doi: 10.101606.010. Epub 2016 Jun 21.
11. The association between antioxidant enzyme polymorphisms and cerebral palsy after perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy / Esih K., Goricar K., Dolzan V., Rener-Primec Z. // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2016. pii: S1090—3798(16)30075—7. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.018.
12. Zhang X.-M. Kainic acid-induced neurotoxicity: targeting glial responses and glia-derived cytokines / Xing-Mei Zhang, Jie Zhu // Current Neuropharmacology. — 2011. — Vol.9. — P. 388—398.

Сведения об авторах:

Яновская Анна Алексеевна — заочный аспирант каф. медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: г. Харьков, пр. Независимости, 13; тел. (057) 700-32-17.

Гречанина Елена Яковлевна — член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., проф. каф. медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: г. Харьков, пр. Независимости, 13.

Гречанина Юлия Борисовна — д.мед.н., зав. каф. медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: г. Харьков, пр. Независимости, 13.

Статья поступила в редакцию 2.03.2017 г.