

Г.О. Яновська

Харківський спеціалізований
медико-генетичний центр
(м.Харків, Україна)

Резюме. Перинатальна енцефалопатія (ПЕП) об'єднує порушення функції або структури головного мозку різного походження, що виникають в перинатальний період в результаті несприятливих факторів в антенатальному періоді, починаючи з 28 тижнів, під час пологів і в перші 7 днів після народження дитини. Механізми розвитку і регуляції перинатальних ускладнень ще до кінця не з'ясовані. Представлені матеріали показують взаємний вплив перинатальних уражень та амінокислотних порушень; значення деяких амінокислот як біологічних маркерів для уточнюючої діагностики та патогенетичної терапії патологічних станів.

Ключові слова: перинатальна енцефалопатія; амінокислоти.

За визначенням комітету експертів ВОЗ, енцефалопатії - це минулі і неklasифіковані стани головного мозку незапального генезу. Перинатальна енцефалопатія (ПЕП) - збірний діагноз, об'єднує порушення функції або структури головного мозку різного походження, що виникло в перинатальний період. Ці патологічні стани зумовлені впливом на нервову систему плоду або новонародженого несприятливих факторів в антенатальному періоді, починаючи з 28 тижнів, під час пологів і в перші 7 днів після народження [1, 2].

Причинами перинатальних уражень можуть бути численні фактори, що впливають на стан плоду протягом вагітності, пологів та в перші дні життя новонародженого.

1. Соматичні захворювання матері з явищами хронічної інтоксикації.

2. Гострі інфекційні захворювання або загострення хронічних вогнищ інфекції в організмі матері в період вагітності.

3. Порушення харчування та загальна незрілість вагітної жінки.

4. Спадкові захворювання і порушення обміну речовин.

5. Патологічний перебіг вагітності (гестози, загроза переривання вагітності та ін.).

6. Шкідливий вплив навколишнього середовища, несприятливе екологічне становище.

7. Патологічний перебіг пологів (стрімкі пологи, слабкість пологової діяльності, родові травми).

Основнимисиндромами ПЕП в гострому періоді можуть бути:

- Синдром пригнічення ЦНС.
- Коматозний синдром.
- Синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості.

- Судомний синдром.

- Гіпертензійно-гідроцефальний синдром [3,1].

Наслідки перинатальних уражень ЦНС різноманітні: від мінімальної мозкової дисфункції до грубих рухових та інтелектуальних розладів.

Незважаючи на багаторічну історію вивчення, у перинатальній неврології залишається багато незрозумілого. Реакція незрілої ЦНС значно відрізняється від реакції ЦНС дорослої людини через особливу чутливість до різних агентів [4]. Друга половина вагітності є періодом бурхливого

розвитку ГАМК-ергічної системи кори мозку, що продовжується в ранньому дитинстві. Продовжується формування мозку - мієлінізація підкіркової білої речовини та розгалуження дендритів і розвиток синаптичних зв'язків. Цей період відповідає максимальній уразливості до перинатальної гіпоксії-ішемії [5, 4].

Ураження головного мозку в перинатальний період не тільки обумовлюють розвиток захворювань на 1 році життя дитини, але і в більш старшому віці є основною причиною інвалідизації та дезадаптації дітей. Все це дає підставу щодо серйозних побоювань за долю підростаючого покоління та спонукає вчених всього світу щодо уточнення причин, механізмів розвитку та патогенетичної корекції патологій перинатального періоду [3,4,2,6].

Клінічні прояви перинатальних уражень часто неспецифічні, і тому можуть маскувати маніфестацію вроджених метаболічних порушень. У той же час, метаболічні порушення на фоні перинатальної патології можуть відображати патогенетичні механізми цієї самої патології. Проведення диференційної діагностики необхідно для патогенетичного лікування патології. Все це повертає нас до порушень обміну амінокислот (АК), або аміноацیدопатій, метаболізм яких має велику клінічну значущість в педіатрії.

За даними G. F. Hoffmann, частота метаболічних хвороб складає біля 1:500 новонароджених [7]. Частота вроджених аміноацидопатій коливається від 1:10000 до 1:100000 новонароджених, а частота гетерозиготних носіїв патологічного гену становить приблизно 1:100 — 1:400 [8].

Амінокислоти (АК) – це органічні сполуки, молекули яких одночасно містять карбоксильні та аміногрупи. Вони є не тільки складовими білкових молекул, але й приймають участь у багатьох найважливіших процесах: в утворенні пуринових нуклеотидів (глутамін, гліцин і аспараганова кислота), піримідинових нуклеотидів (глутамін і аспарагінова кислота), серотоніну (триптофан), меланіну (фенілаланін, тирозин), гістаміну (гістидин), адреналіну, норадреналіну, дофаміну, тираміну (тирозин), поліамінів (аргінін), холіну (метіонін), порфіринів (гліцин), креатину (гліцин, аргінін, метіонін), коферментів, цукрів і поліса-

харидів, ліпідів та ін. [9,10]. АК можуть вступати в цикл Кребса, брати участь у метаболізмі вуглеводів і ліпідів [11].

20 α -амінокислот, які зустрічаються в білках організму, можна розділити на чотири групи:

- замінні амінокислоти – аланін, аспарагін, аспарат, глутамін, глутамат, пролін, гліцин, серін - синтезуються в організмі;

- незамінні амінокислоти - валін, лейцин, ізолейцин, метіонін, фенілаланін, триптофан, лізин, треонін - не можуть синтезуватися в організмі і повинні надходити з їжею;

- частково замінні амінокислоти - гістидин, аргінін - синтезуються повільно, менш за потреби організму, особливо у дітей;

- умовно замінні амінокислоти - цистеїн, тирозин - синтезуються з незамінних метіоніну та фенілаланіну відповідно[9,10].

Деякі замінні амінокислоти можуть ставати незамінними, якщо не надходять з їжею, коли організм не справляється з їх швидким синтезом [12].

Найбільша швидкість обміну амінокислот спостерігається в нервовій тканині.

Попадаючи в організм з їжею, за допомогою ферментів шлунку (пепсин) та тонкого кишківника (трипсин, хімотрипсін) білок розщеплюється до олигопептидів, які пептидази мікророслин ентероцитів розщеплюють далі, до амінокислот, ди- і трипептидів. Ці продукти всмоктуються шляхом активного транспорту з натрієм [13]. Більшість амінокислот, що надходять у печінку по ворітній вені, метаболізуються до сечовини (крім розгалужених амінокислот - лейцину, ізолейцину і валіну) [11].

Найважливішою хімічною реакцією проміжного обміну білка є реакція трансамінування в печінці - як основне джерело біосинтезу замінних АК в організмі. Найбільш активно в ній беруть участь глутамінова і аспарагінова кислоти [9].

Порушення трансамінування може спровокувати дефіцит вітаміну В6, який у формі піридоксальфосфату є активною групою трансаміназ. Пошкодження печінки патологічно посилює переамінування [14]. Процеси переамінування амінокислот тісно пов'язані з процесами окисного дезамінування - від АК відщеплюється аміак; утворюються безазотисті залишки, що використовуються для синтезу глюкози, кетонів тіл або окислюються до CO₂ і H₂O [10]. Порушення дезамінування виникають внаслідок зниження активності аміноксидаз, але також при зниженні окислювальних процесів в тканинах (гіпоксія, гіповітамінози С, РР, В2) [11]. Аміак (NH₃), що вивільняється при метаболізмі АК, через ряд реакцій орнітинового циклу перетворюється в сечовину, видаляється з сечею.

Порушення обміну АК бувають набуті та генетичні, і можуть бути пов'язані з надходженням, розподілом, синтезом і розпадом амінокислот. Клінічні ознаки аміноацидопатій виникають внаслідок накопичення токсичних метаболітів (наприклад, фенілпірвіноградна кислота при фенілкетонурії, гомоцистеїн при порушенні обміну сірковмісних амінокислот), і недостатності відповідних продуктів реакції. Вони залежать від тяжкості недостатності ферменту, від кількості споживаного білка або ендогенних АК, що виді-

ляються при катаболізмі білків.

Маніфестують порушення обміну АК на всіх етапах онтогенезу, але більшість мають свої прояви вже в перші тижні або місяці життя у вигляді неврологічних розладів, диспепсії, дерматиту. Найчастіше ураженими органами є головний мозок, печінка та нирки.

Гострі симптоми асоціюються з катаболічними станами. До порушень АК з перинатальною маніфестацією класично відносять фенілкетонурію, тірозинозу, хворобу кленового сиропу, порушення орнітинового циклу.

Дослідження механізму запуску гострих станів при спадкових порушеннях обміну амінокислот виявило наступні чинники: інфекції, гіпоксія; неадекватне для даного порушення годування, операції, травми, які виконують роль тригерів [7,15,6,12,16].

Рання діагностика цих порушень вкрай важлива; більша частина порушень піддається лікуванню шляхом дієти з обмеженням споживання білків АК, залучених до дефектного шляху метаболізму, із додаванням амінокислот із незмінним метаболізмом;призначенням кофакторів і мікроелементів, а також шляхом попередження катаболічних станів [15,17,6].

Перинатальна гіпоксія вважається основним механізмом розвитку перинатальної енцефалопатії; вона ініціює процеси, що призводять до підвищення проникності клітинних мембран, загибелі нейронів і гліальних клітин внаслідок некрозу та апоптозу; виникає порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру [1]. У той же час, не виявляється прямої залежності між тривалістю кисневого дефіциту та важкістю ураження: іноді мозок дитини переносить серйозний дефіцит кисню без великої для себе шкоди [8].

Дослідження останнього десятиліття підтверджують значну роль внутрішньоутробних інфекцій та сенсibilізуючого впливу запалення в етіології перинатального ураження ЦНС [1,19]. Цьому сприяє той факт, що основні елементи нервової системи закладаються в першому триместрі, а плацентарний бар'єр формується лише з третього місяця вагітності. Крім того, при гіпоксії мозку в пологах майже завжди страждає центр дозрівання імунітету, розташований в довгастому мозку. Внаслідок цього кишківник заселяє флора, яка живе у пологових будинках, особливо при ранньому переході на штучне вигодовування; виникає дисбіоз [18]. Важливість окремих метаболічних шляхів, їх взаємодія в процесі перинатальної патології повністю не зрозумілі. Виявлені значні зміни метаболітів з 3 різних класів - амінокислот, ацилкарнітинів і гліцерофосфоліпідів [20].

Багаточисельні дослідження вказують на величезну роль АК в регуляції діяльності нервової системи.

У гострий період церебральної катастрофи виявлений дисбаланс між нейроамінокислотами в бік збільшення збуджуючих (аспарагінова та глутамінова) та зменшення гальмівних (гліцин, пролін, таурин). Зменшується рівень гістидину та цистину — амінокислот, що вважаються природними антиоксидантами. Є дані про значний взаємний вплив аспартату та глутамату. У дослідженнях вміст нейроамінокислот (глутамінова кислота,

гліцин та таурин) був вірогідно вищим у хворих, які мали глибокий неврологічний дефіцит [21].

Глутамат – заміна АК, приймає найактивнішу участь в детоксикації та пластичному обміні: включається в склад фолієвої кислоти та глутатіону, приймає участь в обміні більш ніж 50% азоту білкових молекул. Концентрація глутамату в мозку майже у 80 разів перевищує рівень в сироватці крові [9]. Значна кількість досліджень у пробірці вказує, що глутамат впливає на процеси раннього розвитку мозку, такі як проліферація, міграція та диференціація. Під дією високих рівнів глутамату внутрішньоутробно на мишах виявляють множинні дефекти головного мозку [22]. Глутамат відповідає за перезбудження уражених нейронів через N-метил-D-аспартатні рецептори (NMDA), - центральний механізм церебральної гіпоксії-ішемії; сприяє неконтрольованому входу кальція в нейрони, активуючи процеси перекисного окислення ліпідів, процеси протеолізу й апоптозу [23,24,25]. Підвищення рівня глутамату може викликати загибель клітин-попередників олігодендроцитів, що вносить значний внесок у патогенез гіпоксично-ішемічного ураження, а також демієлінізуючих, травматичних ушкоджень; на процеси апоптозу [26]. β -аланін впливає на активність GABA транспортеру в головному мозку [27].

Було встановлено нейротрансмітерну роль D-серину в ЦНС; зв'язуючись з NMDA- рецептором, він відіграє роль в механізмах ексайтотоксичності, перинатальної асфіксії, епілепсії та ін. Позаклітинні концентрації гліцину і D-серину були помітно збільшені в клітинах глії щура, що зазнали гіпоксію. Відразу після реперфузії концентрації гліцину та серину спочатку підвищуються, а після цього концентрації гліцину нормалізуються, а концентрація D-серину знижується [28,29].

Ноя-лаксовий синдром, що характеризується порушеннями розвитку плода, мікроцефалією, іхтіозом, скелетними аномаліями - може бути крайнім варіантом вродженої помилки метаболізму серину. Виявлена асоціація з геном PHGDH, що кодує фермент на шляху синтезу серину DeNovo [30].

Цілий ряд досліджень підтверджують роль окремих АК у розвитку плодів, вплив змінених концентрацій АК на інші види обміну речовин, а також залежність від факторів, що впливають на метаболізм АК.

Метаболізм метіоніну стає за останні роки в центрі проблем метаболізму, бо він являється універсальним донором металних груп – одного із біологічних маркерів епігенезу [31].

Дослідження факторів ризику у дітей з перинатальною енцефалопатією виявило зв'язок пошкодження білої речовини із гіпоглікемією, підвищеним рівнем гомоцистеїну в плазмі та MTHFR 677CT або TT генотипом; ураження базальних гангліїв /таламусів були асоційовані із гострим ішемічним ураженням (низькими балами за шкалою Апгар) [32].

Прееклампсія є розладом вагітності людини, що впливає на материнську та перинатальну захворюваність та смертність. Дослідження підтверджують вплив рівню материнського гомоцистеїну на рівень гомоцистеїну пуповидної крові, рН крові і прееклампсію. Тому підвищення рівня

гомоцистеїна в першому триместрі може бути сигналом розвитку прееклампсії на пізніх термінах вагітності та раннім допологовим біомаркером захворюваності у новонароджених [33,34]

Є повідомлення, що у недоношених дітей може бути відносно високий, тобто, в межах нормального діапазону дорослих, рівень гомоцистеїну, при цьому не було знайдено кореляції між рівнями гомоцистеїну і післяпологових ускладнень [35].

Експериментальний гестоз у тварин викликає затримку розвитку, созрівання сенсорно-рухових рефлексів у потомства, затримку психічного розвитку. Похідні нейроактивних АК в експерименті зменшували негативний вплив гестозу на нащадків [36].

Материнське перинатальне харчування може програмувати метаболічні функції потомства; його порушення підвищує ризик метаболічного синдрому в зрілому віці [37]. Споживання їжі з високим вмістом ліпідів та сахарози може запрограмувати ожиріння, вміст метильних донорів має вплив на регулювання циклу метіонін-гомоцистеїн [38]. Гіпоглікемія вагітної визиває ранню активацію продукції глюкози у плода [39].

В експерименті на тваринах показано, що склад материнського молока залежить від материнської дієти і зміни в складі молока впливають на ріст потомства, а також на процеси метаболічного програмування [40].

Зміни таурину під час перинатального життя сприяють розвитку артеріальної гіпертензії в дорослому житті; вірогідно, це пов'язано з регулюванням росту і розвитку центральної і вегетативної нервової системи. На самках щурів – перинатальний дисбаланс таурину впливає на взаємодію ренінаангіотензинової системи і естрогену, інсулінорезистентність у дорослих [41,42].

Споживання при вагітності високих доз глутамату натрію щурами призводить до ожиріння, затримки росту і пригнічення цитохрому P450 [43].

Спроба підвищити вагу при народженні добавками амінокислот вагітній в експерименті на вівцях призвела до конкурентного гальмування транспорту АК через плаценту [44].

Материнська дієта з низьким вмістом білку призводила до серцево-судинних, метаболічних і поведінкових порушень у дорослих нащадків; у регуляції процесів були залучені епігенетичні механізми. Ймовірно це дія організму у відповідь щодо захисту росту і розвитку плоду [45].

За недостатності білка можуть виникати і специфічні порушення в обміні окремих АК. Дефіцит окремих АК, у свою чергу, призводить до органних уражень. Наприклад, недостатнє споживання білка призводить до збільшення перетворення гістидину в гістамін [14]. Дефіцит гістидину призводить до зниження концентрації гемоглобіну; недостатність валіну викликає затримку росту, схуднення тощо [12].

Продовжує вивчатись роль в патології також плацентарної дисфункції. Основні субстрати, необхідні для росту плода - це кисень, глюкоза, амінокислоти і жирні кислоти; процеси їх переносу залежать від таких характеристик плаценти, як плацентарний розмір, морфологія, кровоток і

васкуляризація та ін. Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) часто є наслідком недостатності плаценти та асоціюється з високим рівнем перинатальної захворюваності і смертності, а також підвищеним ризиком серцево-судинних і метаболічних захворювань в подальшому житті [46]. Дослідження на вівцях показало, що при плацентарній недостатності, що викликає гіпоксемію і гіпоглікемію плоду, зниження поглинання АК пов'язане не з порушенням транспорту АК плацентою, а є наслідком зниження окисного метаболізму і швидкості росту плода, які разом знижують попит плода в АК [47]. Нові дані свідчать про те, що зміни регуляції плацентарного транспорту АК безпосередньо впливають на порушення росту плода [48].

Післяпологове харчування має важливе значення для росту мозку і дозрівання, які зберігаються в дитячому та підлітковому віці. Запалення і перинатальна інфекція відіграє вирішальну роль у патогенезі ушкодження білої речовини. Виявлена імуномодуюча та / або протизапальна дія деяких харчових компонентів. Аспарагінова та глутамінова кислоти мають виражену дію на грампозитивні та грамнегативні бактерії, а також, володіють фунгіцидними властивостями відносно грибів роду кандіда [49].

Все більше свідчень підтверджує існування впливу стану кишківника на мозок через імунологічні, ендокринні та нервові шляхи; харчові компоненти, які нормалізують кишкову флору, можуть також сприятливо впливати на мозок.

Тому деякі АК, як і пробіотики, є потенційними кандидатами на нейропротекцію [50].

У моделі на тваринах виявлено, що концентрація триптофану відіграє роль у перинатальному розвитку і функції ШКТ; триптофан-попередник серотоніну, який відіграє вагомий роль у рухливості кишківника та секреції його слизової [51]. При ЗПМР також виявлялось підвищення концентрації триптофану в плазмі й тканинах мозку [52].

У патогенезі анемічних станів вагітних та їх новонароджених значну роль відіграє дисбаланс АК, що приймають участь в гемопоезі та обміні заліза. У дітей, народжених від матерів із залізодефіцитною анемією виявлено зниження треоніну, валіну, метіоніну, лейцину, ізолейцину, лізіну, гістидину, аргініну; підвищення триптофану, фенілаланіну у порівнянні із дітьми контрольної групи. У новонароджених з анемією відмічено пряму кореляцію між вмістом гемоглобіну та гістидином, а також кількістю еритроцитів та лізином [53].

Таким чином, представлені матеріали показують складні механізми розвитку і регуляції перинатальних ускладнень, які ще до кінця не з'ясовані. Взаємний вплив перинатальних уражень та порушень амінокислотного обміну, доцільність поглибленого вивчення причин виникнення клінічної дисфункції, у тому числі, через пошук біологічних маркерів для уточнюючої діагностики та патогенетичної терапії патологічних станів, є актуальним і сучасним напрямком наукових досліджень в рамках міждисциплінарної інтеграції.

Література

1. Баранов А.А. Детские болезни. 2009; 2-изд.: 1008 с. http://vmede.org/sait/?page=10&id=Pediatriya_ped_diz_barabanova_2009
2. Соколова О. Г. Перинатальные гипоксические поражения нервной системы у детей первого года жизни: клинико-диагностические аспекты. Диссертация к.мед.н. Нижний Новгород. 2006; 127 с.
3. Вильниц А. Диагноз: "перинатальная энцефалопатия". <http://www.7ya.ru/article/Diagnoz-perinatalnaya-jencefalopatiya/> (Статья из декабрьского номера журнала)
4. Сапа И. Ю. Перинатальная энцефалопатия у детей. <http://www.likar.info/detskie-bolezni/article-42854-perinatalnaya-entsefalopatiya-u-detey>
5. Xu G, Broadbelt KG, Haynes RL, Folkert RD, Borenstein NS, Belliveau RA, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney NS. Late development of the GABAergic system in the human cerebral cortex and white matter. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 Oct;70(10):841-58. doi: 10.1097/NEN.0b013e31822f471c.
6. Баранов А.А., Боровик Т.Е., Ладодо К.С., Гречанина О.Я., Здибська О.П., Гречанина Ю.Б. Спадкові порушення обміну амінокислот. Метод. рекомендації. Харків, 2013; 111с.
7. Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke. *Vademecum Metabolicum*. Фридрихс-дорф, ФРГ 2011.
8. <http://meduniver.com/Medical/Neurology/1006.html/> (Наследственные нарушения обмена аминокислот. Фенилпировиноградная олигофрения.)
9. Сырочая А.О., Шаповал Л.Г., Макаров В.А., Петюнина В.Н., Грабовецкая Е.Р., Андреева С.В., Наконечная С.А., Бачинский Р.О. и соавт. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов. Харьков: «Щедра садиба плюс», 2014; 228с.
10. Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами. 2011. - 624 с. Модуль 9: обмен аминокислот. <http://vmede.org>
11. <http://humbio.ru/humbio/har3/00262f79.htm> Печень: обмен аминокислот и нарушения обмена.
12. vunivere.ru/work5273/page7 (Патология аминокислотного обмена. Наследственные нарушения транспорта аминокислот.)
13. Шалаева И.В. Нарушения обмена аминокислот // Газета «Новостимедицины и фармации» Гастроэнтерология (304).- 2009. (опублик. 28.06.2010).
14. Патологическая физиология Новичкова, Е.Д. Гольдберга. Патологическая физиология типовых нарушений обмена веществ. Том 1 - 2009 г., гл. 12. http://vmede.org/sait/?id=Patofiziologija_novickij_goldberg (опублик. 2.11.2011).
15. Н. Бляу, Г. Гофман, Дж. Леонард, Дж. Кларк/ Врачебное руководство по лечению и катамнезу метаболических заболеваний.
16. Зайцев С.В., Царенко О.С. Нейрореаниматология. Выходизкомы (терапия посткоматозных состояний) /— М.: Литасс, 2012. — 120 с.
17. Hoffmann, G. F., Nyhan, W. L., Zschocke, J., Kahler, S. G. & Mayatepek, E. *Inherited Metabolic Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001.
18. ПЭП (перинатальная энцефалопатия) у новорожденного и грудного ребенка. <http://www.medicalj.ru/diseases/>

perinatal/640-pep-perinatalnaja-encefalopatija.

19. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, Robertson NJ. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jun 10. pii: fetalneonatal-2014-306284. doi: 10.1136/archdischild-2014-306284. [Epub ahead of print]
20. Walsh BH, Broadhurst DI, Mandal R, Wishart DS, Boylan GB, Kenny LC, Murray DM. The metabolomic profile of umbilical cord blood in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *PLoS One.* 2012;7(12):e50520. doi: 10.1371/journal.pone.0050520. Epub 2012 Dec 5.
21. Зозуля І.С., Боброва В.І., М'ясникова М.П., Сич Н.С. Стан нейроамінокислот у хворих у гострому періоді інфаркту мозку з когнітивними порушеннями. *Міжнародний неврологічний журнал.* 7 (37) 2010
22. Tanaka K. Brain development and glutamate. *Brain Nerve.* 2013 Oct;65(10):1121-32.
23. Пипа Л.В., Свістільнік Т.В. Вивчення впливу ексайтотоксичних амінокислот на ступінь порушення свідомості при гнійних менингітах у дітей. «Здоров'я дитини» 4 (47) 2013.
24. 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.
25. Griesmaier E, Posod A, Gross M, Neubauer V, Wegleiter K, Hermann M, Urbanek M, Keller M, Kiechl-Kohlendorfer U. Neuroprotective effects of the sigma-1 receptor ligand PRE-084 against excitotoxic perinatal brain injury in newborn mice. *Exp Neurol.* 2012 Oct;237(2):388-95. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.06.030. Epub 2012 Jul 6.
26. Simonishvili S, Jain MR, Li H, Levison SW, Wood TL. Identification of Bax-interacting proteins in oligodendrocyte progenitors during glutamate excitotoxicity and perinatal hypoxia-ischemia. *ASN Neuro.* 2013 Dec 23;5(5):e00131. doi: 10.1042/AN20130027.
27. Pozdnyakova N, Dudarenko M, Yatsenko L, Himmelreich N, Krupko O, Borisova TI. Perinatal hypoxia: different effects of the inhibitors of GABA transporters GAT1 and GAT3 on the initial velocity of [3H]GABA uptake by cortical, hippocampal, and thalamic nerve terminals. *Croat Med J.* 2014 Jun 1;55(3):250-8.
28. Fuchs SA1, Berger R, de Koning TJ. D-serine: the right or wrong isoform? *Brain Res.* 2011 Jul 15;1401:104-17. doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.039. Epub 2011 May 23.
29. Fuchs SA, Peeters-Scholte CM, de Barse MM, Roeleveld MW, Klomp LW, Berger R, de Koning TJ. Increased concentrations of both NMDA receptor co-agonists D-serine and glycine in global ischemia: a potential novel treatment target for perinatal asphyxia. *Amino Acids.* 2012 Jul;43(1):355-63. doi: 10.1007/s00726-011-1086-9. Epub 2011 Sep 23.
30. Shaheen R, Rahbeeni Z, Alhashem A, Faqeh E, Zhao Q, Xiong Y, Almoisheer A, Al-Qattan SM, Almadani HA, Al-Onazi N, Al-Baqawi BS, Saleh MA, Alkuraya FS. Neu-Laxova syndrome, an inborn error of serine metabolism, is caused by mutations in PHGDH. *Am J Hum Genet.* 2014 Jun 5;94(6):898-904. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.04.015. Epub 2014 May 15.
31. Гречанина Е.Я., Гречанина Ю.Б., Васильева О.В., Гусар В.А. Наследственно обусловленные тромбофилии. Учебное пособие. Харьков 2010; 62с.
32. Harteman JC, Groenendaal F, Benders MJ, Huisman A, Blom HJ, de Vries LS. Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2013 Jan;73(1):80-6. doi: 10.1038/pr.2012.150. Epub 2012 Nov 5.
33. Usluer H1, Turker G, Gokalp AS. Value of homocysteine levels, troponin I, and score for neonatal acute physiology and perinatal extension II as early predictors of morbidity. *Pediatr Int.* 2012 Feb;54(1):104-10.
34. Masoura S1, Kalogiannidis IA, Gitas G, Goutsoulis A, Koiou E, Athanasiadis A, Vavatsi N. Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease. *J Obstet Gynaecol.* 2012 Oct;32(7):609-16. doi: 10.3109/01443615.2012.709290.
35. Maayan-Metzger A, Lubetsky A, Kuint J, Rosenberg N, Simchen MJ, Kuperman A, Strauss T, Sela BA, Kenet G. The impact of genetic and environmental factors on homocysteine levels in preterm neonates. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Apr;60(4):659-62. doi: 10.1002/pbc.24352. Epub 2012 Sep 28.
36. Тюренков Н.И., Перфилова В.Н., Михайлова Л.И., Жакупова Г.А., Лебедева С.А. Сравнительное изучение влияния новых производных нейроактивных аминокислот на постнатальное развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; Москва, №9-10: с.123-130
37. Batista TM, Ribeiro RA, da Silva PM, Camargo RL, Lollo PC, Boschero AC, Carneiro EM. Taurine supplementation improves liver glucose control in normal protein and malnourished mice fed a high-fat diet. *Mol Nutr Food Res.* 2013 Mar;57(3):423-34. doi: 10.1002/mnfr.201200345. Epub 2012 Dec 26.
38. Cordero P, Milagro FI, Campion J, Martinez JA1. Maternal methyl donors supplementation during lactation prevents the hyperhomocysteinemia induced by a high-fat-sucrose intake by dams. *Int J Mol Sci.* 2013 Dec 16;14(12):24422-37. doi: 10.3390/ijms141224422.
39. Houin SS, Rozance PJ, Brown LD, Hay WW Jr, Wilkening RB, Thorn SR. Coordinated changes in hepatic amino acid metabolism and endocrine signals support hepatic glucose production during fetal hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015 Feb 15;308(4):E306-14. doi: 10.1152/ajpendo.00396.2014. Epub 2014 Dec 16.
40. Martin Agnoux A, Antignac JP, Boquien CY, David A, Desnots E, Ferchaud-Roucher V, Darmaun D, Parnet P, Alexandre-Gouabau MC. Perinatal protein restriction affects milk free amino acid and fatty acid profile in lactating rats: potential role on pup growth and metabolic status. *J Nutr Biochem.* 2015 Jul;26(7):784-95. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.02.012. Epub 2015 Apr 13.
41. Roysommuti S, Wyss JM. Perinatal taurine exposure affects adult arterial pressure control. *Amino Acids.* 2014 Jan;46(1):57-72.
42. Roysommuti S, Thaeomor A, Khimsuksri S, Lerdweeraphon W, Wyss JM. Perinatal taurine imbalance alters the interplay of renin-angiotensin system and estrogen on glucose-insulin regulation in adult female rats. *Adv Exp Med Biol.* 2013;776:67-80.
43. Banerjee S, Das RK, Giffear KA, Shapiro BH. Permanent uncoupling of male-specific CYP2C11 transcription/translation by perinatal glutamate. *Nutrients.* 2015 Jan 8;7(1):360-89.
44. Maliszewski AM1, Gadhia MM, O'Meara MC, Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD. Prolonged infusion of amino acids increases leucine oxidation in fetal sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Jun 15;302(12):E1483-92.
45. Fleming TP, Watkins AJ, Sun C, Velazquez MA, Smyth NR, Eckert JJ. Do little embryos make big decisions? How maternal dietary protein restriction can permanently change an embryo. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015 Apr 1;284(1):79-91.
46. Zhang S1, Regnault TR2, Barker PL3, Botting KJ, McMillen IC, McMillan CM, Roberts CT, Morrison JL. Placental adaptations in growth restriction.
47. Regnault TR, de Vrijer B, Galan HL, Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. Umbilical uptakes and transplacental concentration ratios of amino acids in severe fetal growth restriction. *Pediatr Res.* 2013 May;73(5):602-11.

48. Rosario FJ1, Kanai Y, Powell TL, Jansson T. Mammalian target of rapamycin signalling modulates amino acid uptake by regulating transporter cell surface abundance in primary human trophoblast cells. *J Physiol*. 2013 Feb 1;591(Pt 3):609-25.
49. Дубинина Н.В., Холупяк И.Ю. «Антимикробный потенциал некоторых аминокислот». *Экспериментальна і клінічна медицина. ХДМУ*. 2002; №3.
50. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1-2):148-55. doi: 10.1038/pr.2014.171. Epub 2014 Oct 14.
51. Willems SA, Che L, Dewilde S, Van Hauwaert ML, De Vos M, Huygelen V, Franssen E, Tambuyzer BR, Casteleyn C, Van Cruchten S, Van Ginneken C. Enteric and serological distribution of serotonin and its precursor tryptophan in perinatal low and normal weight piglets. *Animal*. 2014 May;8(5):792-9.
52. Willems S, Che L, De Vos M, Huygelen V, Tambuyzer B, Casteleyn C, Van CS, Zhang K, Van Ginneken C. Perinatal growth restriction is not related to higher intestinal distribution and increased serum levels of 5-hydroxytryptamin in piglets. *J Anim Sci*. 2012 Dec;90Suppl 4:305-7.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

А.А. Яновская

**Харьковский специализированный
медико-генетический центр
(г. Харьков, Украина)**

Резюме. Перинатальная энцефалопатия (ПЭП) объединяет нарушения функции или структуры головного мозга различного происхождения, возникающих в перинатальный период, в результате неблагоприятных факторов в антенатальном периоде, начиная с 28 недель, во время родов и в первые 7 дней после рождения ребенка. Механизмы развития и регуляции перинатальных осложнений еще до конца не выяснены. Представленные материалы показывают взаимное влияние перинатальных поражений и аминокислотных нарушений; значения некоторых аминокислот как биологических маркеров для уточняющей диагностики и патогенетической терапии патологических состояний.

Ключевые слова: перинатальная энцефалопатия; аминокислоты.

DEFECTS OF THE EXCHANGE OF AMINO ACIDS IN THE PERINATAL PERIOD

A.A. Yanovska

**Kharkiv Specialized
Medical Genetics Center
(Kharkiv, Ukraine)**

Summary. Perinatal encephalopathy (PEP) integrates dysfunction in brain structures of different origin, arising in the perinatal period as a result of unfavorable factors in the antenatal period from 28 weeks, during birth and during the first 7 days after birth. Mechanisms of regulation and perinatal complications are not yet fully understood. The materials show the mutual influence of perinatal lesions and amino acid disorders; values of some amino acids as biological markers for clarifying diagnosis and pathogenetic therapy of pathological conditions.

Keywords: Perinatal encephalopathy; Amino acids.