

©Г. О. Яновська, О. Я. Гречаніна, Ю. Б. Гречаніна
Харківський національний медичний університет

АМІНОКИСЛОТИ В ПАТОГЕНЕЗІ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Резюме. На долю гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) припадає близько половини всіх перинатальних уражень головного мозку, які є основною причиною інвалідизації та дезадаптації дітей. Роль і взаємодія метаболічних шляхів у патогенезі ГІЕ ясні ще не до кінця; виявлені значні зміни в метаболізмі амінокислот (АК).

Мета дослідження – вивчити зміни метаболізму амінокислот при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії.

Матеріали і методи. Було обстежено 117 новонароджених із ГІЕ, з них 60 у гострому періоді (у віці до 1 місяця) і 57 в ранньому відновлювальному періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (у віці 1–4 місяці). Усім пацієнтам проводилося дослідження вільних амінокислот крові методом високоефективної рідинної хроматографії.

Результати досліджень та їх обговорення. В гострому періоді ГІЕ виявлено підвищення рівнів нейроамінокислот – глутамату ($p=0,001$), гліцину ($p=0,038$), також метіоніну ($p=0,015$) і АК, що задіяні в енергетичному метаболізмі та підтримці постійного рівня глюкози крові: аланін ($p=0,001$), треонін ($p=0,028$), амінокислоти з розгалуженим ланцюгом – валін ($p=0,01$), лейцин ($p=0,021$); зниження рівнів триптофану ($p=0,000$) і тирозину ($p=0,015$), які є попередниками нейромедіаторів. У ранньому відновлювальному періоді ГІЕ, порівняно з гострим, відмічались частіші зміни АК циклу сечовини, аспартату; зниження рівнів валіну.

Висновки. Виявлені дані підтверджують, що метаболізм амінокислот займає одне з провідних місць у патогенезі ГІЕ; найбільш часто виявлялися зміни амінокислот, які беруть участь у процесах нейротрансмісії та енергетичному метаболізмі, детоксикації аміаку. Це дає підставу для проведення метаболічної корекції і профілактики ускладнень.

Ключові слова: перинатальний; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; амінокислоти.

ВСТУП Ураження головного мозку в перинатальний період є основною причиною інвалідизації і дезадаптації дітей. На долю гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) припадає більше половини перинатальних ушкоджень нервової системи [1]. Недивлячись на багаторічну історію вивчення, роль і взаємодію метаболічних шляхів у патогенезі перинатальної енцефалопатії вивчено не до кінця. Виявлено значні зміни метаболітів 3 різних класів – амінокислот (АК), ацилкарнітинів та гліцерофосфоліпідів [2].

У гострий період церебральної катастрофи спостерігається підвищення продукції більшості медіаторів. Нейротрансмітери (нейромедіатори) забезпечують передачу нервового імпульсу, і в нормі вони знаходяться у взаємно збалансованих співвідношеннях. Провідну роль у патогенезі гіпоксичного ураження мозку відіграє перебудження глутаматних рецепторів. У перші години гострої гіпоксії загибель нейронів веде до надмірного вивільнення з синапсів глутамату, що є найбільш поширеним збуджуючим нейромедіатором ЦНС. Глутамат надмірно збуджує NMDA (N-метил-D-аспартат) – рецептори, що локалізуються на поверхні епітелію мікросудин, які формують гематоенцефалічний бар'єр. Це викликає деполяризацію мембрани і приплив хлоридів та кальцію в клітину, активуючи процеси пероксидного окиснення ліпідів, процеси протеолізу й апоптозу [1, 3, 4]. Неонатальна гіпоксія-ішемія порушує клітинний гомеостаз, наступний "метаболічний каскад" включає ексайтотоксичність, окиснювальний стрес і недостатність мітохондрій. Страждає нейротрансмітерний обмін – порушується синтез ацетилхоліну, дофаміну, серотоніну, норадреналіну. В мозку новонароджених нейрони залежать від синтезу нейротрансмітерів de novo в астроцитах. Астроцити метаболічно ушкоджуються внаслідок гіпоксії, і не можуть активізувати поглинання глутамату у відповідь на його масове вивільнення, таким чином, сприяючи ексайтотоксичності. Порушується формування і розгалуження холінергічних і серотонінергічних волокон [1, 5, 6]. Результати численних експериментальних досліджень показують роль окремих амінокислот у процесі перебігу

ГІЕ. У гострий період церебральної катастрофи виявлений дисбаланс між нейроамінокислотами в бік збільшення збуджуючих (аспарагінова і глутамінова) і зменшення гальмівних (гліцин, пролін, таурин) [7]. Зменшується рівень гістидину і цистину – амінокислот, які вважаються природними антиоксидантами. В дослідженнях у хворих із глибоким неврологічним дефіцитом виявляється достовірне підвищення вмісту нейроамінокислот (глутамінова кислота, гліцин і таурин).

Було доведено нейротрансмітерну роль серіну. Зв'язуючись з NMDA-рецептором, він відіграє роль у механізмах ексайтотоксичності, перинатальної асфіксії і епілепсії. Позаклітинні концентрації гліцину і D-серіну були помітно збільшені в клітинах глії щурів, які зазнали гіпоксії [8]. Виявлена нейропротекторна роль таурину, що в експерименті зменшував морфологічні ушкодження при інфаркті мозку [9]. Значущим у формуванні неврологічних і судинних ускладнень є порушення метаболізму метіоніну, що є універсальним донором метильних груп [10].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 152 дитини, яких поділили на дві групи: перша – діти з перинатальною ГІЕ, $n=117$; друга – діти без ознак ГІЕ, $n=35$.

У кожній групі були виділені діти у віці до місяця, що відповідає гострому періоду ГІЕ (підгрупа I A, $n=60$ та підгрупа II A, $n=17$) та діти, обстеження яких проводилось у віці 1–4 місяці, що відповідає ранньому відновлювальному періоду ГІЕ (підгрупи I B, $n=57$ та II B, $n=18$ відповідно).

Усім дітям проводили комплексне обстеження, включаючи дослідження вільних АК крові методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на апараті WATERS MODEL 510 HPLC PUMP, виробник MILLIPORE CORPORATION, США. Вивчено 25 вільних амінокислот крові: аспарагінова (АСП) і глутамінова (ГЛУ) кислоти, аспарагін (АСН), глутамін (ГЛН), серин (СЕР), таурин (ТАУ), гістидин (ГІС), цитрулін (ЦІТ), треонін (ТРЕ), аланін (АЛА), аргінін (АРГ), триптофан (ТРИ), гліцин (ГЛІ), пролін (ПРО), гідроксипролін (Г-ПРО), А-амінобутират (ААБ), валін (ВАЛ), метіонін (МЕТ), цистин (ЦИС), ізoleyцин (ІЛЕ), лейцин (ЛЕЙ), фенілаланін (ФА), тирозин (ТИР),

орнітин (ОРН), лізин (ЛІЗ). Статистичну обробку експериментальних даних проведено за допомогою програми статистичного аналізу Statistica 6. При порівнянні груп використовувався критерій Стьюдента для перевірки середніх, точний критерій Фішера для порівняння частот показників у групах. Відмінності між порівнюваними величинами вважалися значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених новонароджених склав у групі I А (17,57±1,04) доби, в групі II А (17,9±1,8) доби, $p_s = 0,91 > 0,05$, що говорить про однорідність груп. У групах дітей віком 1–4 місяці середній вік склав (69,7±3,5) доби у групі I В та (82,4±5,0) доби в групі II В, $p_s = 0,063 > 0,05$. За статтю обстежених дітей у двох групах поділили наступним чином: в основній групі хлопчиків 75 (64,1±4,5) %, дівчаток – 42 (35,9±4,5) %; у групі контролю хлопчиків 18 (51,4±8,6) %, дівчаток – 17 (48,6±8,6) %; $p_{Fet} = 0,235 > 0,05$. Стан дітей, обстежених у гострому періоді ГІЕ, розцінювали від середнього до дуже тяжкого. Провідними клініко-неврологічними синдромами у гострому періоді гіпоксичного ураження були: синдром пригнічення ЦНС у 46 дітей (67,7 %), судомний синдром у 31 дитини (51,7 %); 29 обстежених дітей (48,3 %) перенесли набряк головного мозку.

Проведено оцінку профілю амінокислот плазми крові в гострому і ранньому відновлювальному періодах гіпоксичного ураження ЦНС.

У гострому періоді достовірно частіше були виявлені зміни наступних амінокислот (табл. 1): підвищення рівнів глутамату 20 ($p = 0,001$), гліцину 10 ($p = 0,038$), аланіну 26

($p = 0,001$), валіну 18 ($p = 0,01$), треоніну 16 ($p = 0,028$), зниження рівнів триптофану 28 ($p = 0,000$), а також зміни рівнів ізолейцину ($p = 0,007$). При об'єднанні підвищених та знижених результатів статистично значущі відмінності були (точний критерій Фішера) виявлені для амінокислот: аргінін 15 ($p_{Fet} = 0,011$), лізин 15 ($p_{Fet} = 0,011$), метіонін 20 ($p_{Fet} = 0,015$) та лейцин ($p_{Fet} = 0,021$) частіше були підвищеними, гістидин 11 ($p_{Fet} = 0,028$) і тирозин 13 ($p_{Fet} = 0,015$) зниженими, змінні рівні цистину ($p_{Fet} = 0,035$).

Участь цих амінокислот у функціонуванні ЦНС в умовах гіпоксії величезна. Провідна роль глутамату як збудувального нейромедіатора ЦНС у патогенезі ГІЕ доведена у багаточисельних дослідженнях; його підвищення, як і підвищення гліцину, що є гальмівним медіатором, співпадає з літературними даними [1, 3, 7], як і зниження гістидину та зміни цистину, що є природними антиоксидантами.

Ми не виявили достовірно частих підвищень рівнів аспартату, що також описані при гіпоксії, як і його зв'язок та пряма залежність від рівня глутамату; але при порівнянні середніх рівнів АК виявлено статистично значуще підвищення аспартату при ГІЕ (табл. 2). Аланін, а також амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (валін, ізолейцин), рівні яких часто були підвищеними, беруть участь у глюконеогенезі, стаючи джерелом глюкози та нормалізуючи її коливання при гіпоксії-ішемії. Аланін і валін беруть активну участь в енергетичному метаболізмі – аланін як складова частина коензиму А, валін у циклі лимонної кислоти [11], і їх підвищення може відображати компенсаторні механізми при ішемії.

Таблиця 1. Зміни рівнів амінокислот в обстежених дітей віком до місяця

АК	Підгрупа I А, n=60			Підгрупа II А, n=17			χ-квадрат	p
	↓	n	↑	↓	n	↑		
АСП	5	50	5	0	17	0	3,26	1,96
ГЛУ	3	37	20	0	17	0	9,29	0,01*
АСН	5	48	7	0	17	0	4,03	0,133
ГЛН	1	52	7	0	17	0	2,53	0,282
АЛА	4	30	26	0	17	0	13,93	0,001*
СЕР	3	54	3	0	17	0	1,84	0,40
ГЛІ	0	50	10	1	16	0	6,54	0,038*
ТРЕ	8	36	16	0	16	1	7,14	0,028*
ГПРО	0	49	11	0	16	1	1,56	0,21
ПРО	3	55	2	0	17	0	1,51	0,47
ГІС	11	47	2	0	17	0	4,43	0,11
АРГ	1	44	15	0	17	0	5,72	0,057
ОРН	0	55	5	0	17	0	1,15	0,22
ЦИТ	14	45	1	1	16	0	2,97	0,227
ААБ	6	53	1	0	17	0	2,18	0,336
ТИР	13	45	2	0	17	0	5,28	0,071
ФЕН	1	55	4	0	17	0	1,52	0,47
ТРИ	28	26	6	0	17	0	17,2	0,000*
ЛІЗ	1	44	15	0	17	0	5,72	0,057
МЕТ	1	39	20	0	16	1	5,52	0,063
ЦИС	10	42	8	1	16	0	4,37	0,113
ТАУ	0	56	4	0	17	0	1,2	0,274
ІЛЕ	13	36	11	0	17	0	9,88	0,007*
ЛЕЙ	3	46	11	0	17	0	4,85	0,089
ВАЛ	5	37	18	0	17	0	9,29	0,010*

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

Таблиця 2. Середні рівні амінокислот в обстежених дітей

АК	Діти віком до місяця			Діти віком 1–4 місяці		
	Підгрупа I А, n=60	Підгрупа II А, n=17	p_s	Підгрупа I В, n=57	Підгрупа II В, n=18	p_s
	$M \pm m, \%$	$M \pm m, \%$		$M \pm m, \%$	$M \pm m, \%$	
АСП	0,020±0,002	0,007±0,0007	0,004*	0,012±0,0014	0,0065±0,001	0,036*
ГЛУ	0,103±0,009	0,049±0,004	0,003*	0,085±0,007	0,058±0,005	0,033*
АСН	0,056±0,004	0,052±0,004	0,54	0,045±0,003	0,044±0,003	0,85
ГЛН	0,500±0,027	0,544±0,036	0,32	0,540±0,029	0,535±0,023	0,93
АЛА	0,401±0,024	0,292±0,012	0,019*	0,370±0,019	0,331±0,023	0,28
СЕР	0,124±0,008	0,120±0,008	0,81	0,117±0,010	0,108±0,005	0,63
ГЛІ	0,252±0,013	0,208±0,010	0,081	0,220±0,013	0,206±0,013	0,54
ТРЕ	0,151±0,012	0,142±0,011	0,67	0,137±0,012	0,102±0,010	0,116
ГПРО	0,048±0,005	0,047±0,005	0,85	0,039±0,003	0,029±0,003	0,038*
ПРО	0,175±0,012	0,165±0,018	0,68	0,167±0,008	0,192±0,012	0,111
ГІС	0,055±0,003	0,051±0,004	0,48	0,052±0,003	0,046±0,003	0,36
АРГ	0,080±0,007	0,054±0,006	0,044*	0,077±0,005	0,067±0,005	0,35
ОРН	0,108±0,010	0,091±0,009	0,41	0,081±0,0056	0,074±0,007	0,53
ЦИТ	0,018±0,002	0,020±0,003	0,38	0,021±0,002	0,017±0,001	0,33
ААБ	0,013±0,002	0,010±0,001	0,20	0,024±0,007	0,013±0,002	0,42
ТИР	0,071±0,005	0,079±0,007	0,40	0,060±0,004	0,061±0,004	0,80
ФЕН	0,055±0,003	0,043±0,003	0,036*	0,046±0,002	0,049±0,004	0,61
ТРИ	0,033±0,003	0,041±0,003	0,19	0,034±0,002	0,048±0,003	0,003*
ЛІЗ	0,185±0,015	0,154±0,011	0,36	0,173±0,010	0,151±0,012	0,27
МЕТ	0,041±0,003	0,037±0,003	0,56	0,036±0,003	0,032±0,002	0,48
ЦИС	0,033±0,003	0,031±0,003	0,73	0,035±0,002	0,033±0,002	0,52
ТАУ	0,097±0,011	0,074±0,011	0,29	0,081±0,006	0,083±0,007	0,86
ІЛЕ	0,058±0,004	0,052±0,004	0,47	0,052±0,003	0,066±0,005	0,07
ЛЕЙ	0,122±0,007	0,102±0,006	0,18	0,101±0,007	0,112±0,010	0,41
ВАЛ	0,171±0,009	0,146±0,008	0,15	0,146±0,007	0,157±0,011	0,39

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

Це корелює з даними, що після гіпоксії-ішемії спостерігається тривала депресія метаболізму мітохондрій [6]. Метильна група метіоніну, рівень якого також часто підвищувався, використовується в синтезі фосфатидилхоліну, катехоламінів, карнозину; крім того, метіонін-ТРНК бере участь в ініціації процесів трансляції та може впливати на регуляцію метаболічних процесів в організмі, що динамічно змінюються під дією гіпоксії [10]. Триптофан і тирозин є попередниками нейромедіаторів – серотоніну та дофаміну, також тирозин використовується при синтезі катехоламінів [11, 12]; зниження їх рівнів у багатьох випадках ГІЕ може бути наслідком активного використання при гострій церебральній катастрофі.

У ранньому відновлювальному періоді достовірно частіше зазначалося підвищення рівнів глутамату 21 ($p=0,007$), аланіну 20 ($p=0,007$), треоніну 13 ($p=0,013$), лізину 22 ($p=0,003$), частіше зниженими були триптофан 20 ($p=0,003$) та гістидин 24 ($p=0,008$), також змінні рівні глутаміну ($p=0,003$), орнітину ($p=0,024$), цитруліну ($p=0,005$), метіоніну ($p=0,024$), серину ($p=0,031$) (табл. 2).

Якщо об'єднати підвищені та знижені результати, то статистично значущі відмінності виявлені також для наступних амінокислот: гліцин ($p_{Fet}=0,030$), аргінін ($p_{Fet}=0,01$), що були частіше підвищеними, а також ізолейцин ($p_{Fet}=0,027$). Рівні аспартату ($p_{Fet}=0,014$) та аспарагіну ($p_{Fet}=0,019$) частіше були зниженими.

У відновлювальному періоді, порівняно з гострим, більш виражені зміни амінокислот циклу сечовини: окрім відхилень рівнів аргініну достовірно частішими були зміни цитруліну (частіше зниження), орнітину, а також глутаміну. Вирігдно перш за все за рахунок активації процесів детоксикації аміаку після метаболічного стресу внаслідок гострої гіпоксії. Глутамін також залучається до енергетичного метаболізму, процесів фагоцитозу [8, 9]; його підвищення в плазмі вважають маркером недостатності орнітинового циклу. Крім того, частішими були порушення аспартату та аспарагіну, рівні якого можуть залежати від коливань рівнів глутамату [5]. Зниження серину також може бути зумовлене його використанням як субстрату для синтезу речовин, що залучені до механізмів ГІЕ: триптофану, холінестерази (інгібітор ацетилхоліну), глутатіону та ін. Хоч частота змін рівнів валіну статистично незначуща у цей період, але відмічається зниження як його середнього рівня, порівняно з групою контролю, так і більш часте зниження показників, разом з тим, як у гострому періоді відмічалось достовірно частіше підвищення. Це може бути наслідком активного використання валіну як субстрату в енергетичному метаболізмі та для підтримки рівня глюкози.

ВИСНОВКИ В обстеженій групі дітей із клінічними проявами ГІЕ виявлено достовірні зміни таких амінокислот: – підвищення рівнів нейроамінокислот – глутамату, гліцину;

Таблиця 3. Зміни рівней амінокислот у дітей підгрупи В (віком 1–4 місяці)

АК	Підгрупа I В, n=57			Підгрупа II В, n=18			χ-квадрат	р
	↓	п	↑	↓	п	↑		
АСП	10	43	4	0	18	0	5,44	0,66
ГЛУ	1	35	21	0	18	0	9,83	0,007*
АСН	8	44	5	0	18	0	4,97	0,083
ГЛН	10	32	15	0	18	0	11,84	0,003*
АЛА	2	35	20	0	18	0	9,83	0,007*
СЕР	14	40	3	0	18	0	6,94	0,031*
ГЛІ	1	40	16	0	17	1	4,44	0,11
ТРЕ	7	37	13	0	18	0	8,61	0,013*
ГПРО	0	56	1	0	18	0	0,32	0,57
ПРО	3	48	6	0	18	0	5,32	0,07
ГІС	24	31	2	1	17	0	9,54	0,008*
АРГ	4	42	11	0	18	0	5,92	0,052
ОРН	9	39	9	0	18	0	7,48	0,024*
ЦИТ	17	34	6	0	18	0	10,48	0,005*
ААБ	0	52	5	0	18	0	1,69	1,93
ТИР	5	49	3	0	18	0	2,83	0,243
ФЕН	4	51	2	0	18	0	2,06	0,357
ТРИ	20	37	0	0	18	0	8,61	0,003*
ЛІЗ	3	32	22	0	18	0	11,84	0,003*
МЕТ	7	39	11	0	18	0	7,48	0,024*
ЦИС	1	53	3	0	18	0	1,33	0,513
ТАУ	1	50	6	0	18	0	2,44	0,296
ІЛЕ	4	45	8	0	18	0	4,51	0,105
ЛЕЙ	6	46	5	0	18	0	4,07	0,13
ВАЛ	9	48	0	0	18	0	3,23	0,072

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

– підвищення рівнів АК, що беруть активну участь в енергетичному метаболізмі та підтримці постійного рівня глюкози крові (аланін, треонін, амінокислоти з розгалуженим ланцюгом), а також метіоніну;

– зниження рівнів триптофану і тирозину, які задіяні в нейротрансмітерному обміні та є попередниками нейро-медіаторів;

– зміни гістидину і цистину, що виконують функцію природних антиоксидантів.

У дітей в ранньому відновлювальному періоді зміни рівней АК мали особливості: більш виражені зміни АК

циклу сечовини (окрім аргініну, виявлені достовірні зміни рівнів цитруліну, орнітину, глутаміну), також аспартату; зниження валіну. Ці дані підтверджують, що зміни метаболізму амінокислот займають одне з провідних місць у патогенезі ГІЕ, що дає підставу для проведення метаболічної корекції і профілактики ускладнень.

Перспективи подальших досліджень Ми вважаємо доцільним досліджувати рівні вільних амінокислот крові при різних клінічних синдромах, що супроводжують ГІЕ, задля уточнення патогенетичних механізмів та пошуку шляхів корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шабалов Н. П. Неонатология : учебн. пособие. – в 2 т. / Н. П. Шабалов. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – Т. I. – 608 с.
2. The metabolomic profile of umbilical cord blood in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy / В. Н. Walsh, D. I. Broadhurst, R. Mandal [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 12. – Doi: 10.1371/journal.pone.0050520.
3. Пипа Л. В. Вивчення впливу ексайтотоксичних амінокислот на ступінь порушення свідомості при гнійних менінгітах у дітей / Л. В. Пипа., Т. В. Свістільнік // Здоровье ребенка. – 2013. – № 4. – С. 47.
4. Зайцев О. С. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний) / О. С. Зайцев, С. В. Царенко. – М. : Литасс, 2012. – 120 с.
5. Барышев Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барышев. – М. : Триада-Х, 2001. – 640 с.

6. Brekke E. Glucose and intermediary metabolism and astrocyte-neuron interactions following neonatal hypoxia-ischemia in rat / E. Brekke, H. R. Berger // Neurochem. Res. 2017. – Vol. 42, No. 1. – P. 115–132. doi: 10.1007/s11064-016-2149-9.

7. 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 неврологический журнал. – 2010. – № 7 (37).

8. Fuchs S. A. Increased concentrations of both NMDA receptor co-agonists D-serine and glycine in global ischemia: a potential novel treatment target for perinatal asphyxia / S. A. Fuchs, C. M. Peeters-Scholte // Amino Acids. – 2012. – Vol. 43, No. 1. – P. 355–363. Doi: 10.1007/s00726-011-1086-9.

9. Neuroprotective actions of taurine on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats / X. Y. Zhu, P. S. Ma, W. Wu [et al.] // J. Brainresbull. – 2016. – Vol. 124. – P. 295–305. doi: 10.1016/06.010. Epub 2016 Jun 21.

10. Спадкові порушення обміну амінокислот : метод. вказівки / [А. А. Баранов, Т. Е. Боровик, К. С. Ладодо та ін.]. – Харків : ХНМУ, 2013. – 111 с.

11. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов / [А. О. Сырочая, Л. Г. Шаповал, В. А. Макаров и др.]. Харьков : «Щедра садиба плюс», 2014. – 228 с.

12. Северин С. Е. Биологическая химия : учебник / С. Е. Северин. – 2-е изд. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.

Отримано 24.03.17

©А. А. Yanovska, E. Y. Grechanina, Y. B. Grechanina
Khar'kiv National Medical University

AMINO ACIDS IN THE PATHOGENESIS OF PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Summary. The share of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) accounts for about half of all perinatal brain lesions, which are a major cause of disability and maladjustment of children. The role and interaction of metabolic pathways in the pathogenesis of HIE still not fully clear; revealed significant changes in amino acid (AA) metabolism.

The aim of the study – to investigate changes in the metabolism of amino acids (AA) in HIE.

Materials and Methods. The study involved 117 infants with HIE, including 60 in the acute period (under the age of 1 month), and 57 in the early recovery period of hypoxic-ischemic encephalopathy (ages 1–4 months). All patients surveyed free blood amino acids by high performance liquid chromatography.

Results and Discussion In the acute period of HIE, an increase in the level of neuroamic acids – glutamate ($p = 0.001$), glycine ($p = 0.038$), methionine ($p = 0.015$) and AA, involved in energy metabolism and maintenance of a constant level of blood glucose: alanine ($p = 0.001$), threonine ($p = 0.028$), branched-chain amino acids – valine ($p = 0.01$), leucine ($p = 0.021$); decreased levels of tryptophan ($p = 0.000$) and tyrosine ($p = 0.015$), which are precursors of neurotransmitters. In the early recovery period, HIE was diagnosed with frequent changes in the AA of the urea cycle, aspartate; decrease in the level of valine.

Conclusions. Identified data suggest that the metabolism of amino acids is one of the leading places in the pathogenesis of HIE; the most commonly identified amino acid changes that are involved in neurotransmission processes and energy metabolism is detoxification of ammonia. This gives grounds for metabolic correction and prevention of complications.

Key words: perinatal; hypoxic-ischemic encephalopathy; amino acids.

©А. А. Яновская, Е. Я. Гречанина, Ю. Б. Гречанина
Харьковский национальный медицинский университет

АМИНОКИСЛОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Резюме. На долю гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) приходится около половины всех перинатальных поражений головного мозга, которые являются основной причиной инвалидизации и дезадаптации детей. Роль и взаимодействие метаболических путей в патогенезе ГИЭ ясны еще не до конца; выявлены значительные изменения в метаболизме аминокислот (АК).

Цель исследований – изучить изменения метаболизма аминокислот при гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Материалы и методы. Было обследовано 117 новорожденных с ГИЭ, из них 60 в остром периоде (в возрасте до 1 месяца) и 57 в раннем восстановительном периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии (в возрасте 1–4 месяца). Всем пациентам проводилось исследование свободных аминокислот крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты исследований и их обсуждение. В остром периоде ГИЭ выявлено повышение уровня нейромедиаторов – глутамата ($p=0,001$), глицина ($p=0,038$), также метионина ($p=0,015$) и АК, задействованных в энергетическом метаболизме и поддержании постоянного уровня глюкозы крови: аланин ($p=0,001$), треонин ($p=0,028$), аминокислоты с разветвленной цепью – валин ($p=0,01$), лейцин ($p=0,021$); снижение уровней триптофана ($p=0,000$) и тирозина ($p=0,015$), которые являются предшественниками нейромедиаторов. В раннем восстановительном периоде ГИЭ, по сравнению с острым, выявлены более частые изменения АК цикла мочевины, аспартата; снижение уровня валина.

Выводы. Полученные данные подтверждают, что метаболизм аминокислот занимает одно из ведущих мест в патогенезе ГИЭ; наиболее часто выявлялись изменения аминокислот, которые участвуют в процессах нейротрансмиссии и энергетическом обмене, детоксикации аммиака. Это дает основание для проведения метаболической коррекции и профилактики осложнений.

Ключевые слова: перинатальный; гипоксически-ишемическая энцефалопатия; аминокислоты.