УДК 616.831-007.17-053.15/.314-008.9:577.122.3

Г.О. Яновська
Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфанних) захворювань, Харків, Україна

ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ АМІНОКИСЛОТ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯХ, ЩО ВИКЛИКАНІ ГІПОКСИЧНИМ УШКОДЖЕННЯМ

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. У статті наведені основні метаболічні шляхи амінокислот в організмі та зміни в обміні амінокислот під дією гіпоксії, інфекції, порушень харчування в перинатальному періоді, плацентарної дисфункції. Представлені матеріали демонструють зв'язок між порушеннями амінокислотного обміну та механізмами розвитку перинатальних енцефалопатій, а також роль окремих амінокислот (глутамат, серін, метіонін, таурін, триптофан та інші) в формуванні перинатальної патології, значення деяких амінокислот як біологічних маркерів для уточнюючої діагностики та патогенетичної терапії перинатальної патології.

Ключові слова: перинатальна енцефалопатія; амінокислоти.

Вступ. Серед патологічних станів у новонароджених найбільш розповсюджена перинатальна енцефалопатія (ПЕП). Незважаючи на високу частоту та багаторічний досвід вивчення цієї проблеми, причинно-наслідкові зв'язки при ПЕП до кінця ще не вивчені.

За визначенням, ПЕП – це збірний діагноз, він об′єднує порушення функції або структури головного мозку різного походження, що виникають в перинатальний період [1]. 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].

На сьогодні основними причинами ПЕП вважаються наступні:

- соматичні захворювання матері з явищами хронічної інтоксикації;
- інфекційні захворювання матері в період вагітності;
- порушення харчування та загальна незрілість вагітної жінки;
- спадкові захворювання і порушення обміну речовин;
- патологічний перебіг вагітності (гестози, загроза переривання вагітності та ін.);
- шкідливий вплив навколишнього середовища;
- патологічний перебіг пологів (стрімкі пологи, слабкість пологової діяльності, травми).

Незалежно від етіологічного чинника, прояви перинатальних енцефалопатій неспецифічні; основними синдромами ПЕП в гострому періоді можуть бути: синдром пригнічення ЦНС; коматозний синдром; судомний синдром; синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості; гіпертензійно-гідроцефальний синдром [3,1].

Наслідки перинатальних ушкоджень ЦНС можуть бути різноманітні – від мінімальної мозкової дисфункції до грубих рухових та інтелектуальних розладів.

Реакція незрілої ЦНС значно відрізняється від реакції ЦНС дорослої людини через особливу чутливість до різних агентів. Вважаючи, що друга половина вагітності є періодом бурхливого розвитку ГАМК-ергічної системи кори мозку, що продовжується в ранньому дитинстві, саме 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, що спонукає вчених по всьому світу до уточнення причин, механізмів розвитку та патогенетичної корекції патологій перинатального періоду [3, 2, 6].

Клінічні прояви перинатальних уражень часто неспецифічні, і тому можуть маскувати маніфестацію вроджених метаболічних порушень.

За даними G.F. Hoffmann, частота метаболічних хвороб взагалі складає біля 1:500 новонароджених [7]. Особливу роль, на наш погляд, відіграють амінокислоти – вони приймають участь у більшості біохімічних циклів організму. Частота вроджених аміноацидопатій коливається

від 1:10.000 до 1:100.000 новонароджених,а частота гетерозиготних носіїв патологічного гена 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 в багатьох найважливіших процесах в організмі: в утворенні пуринових нуклеотидів (глутамін, гліцин і аспараганова кислота), піримідинових нуклеотидів (глутамін і аспарагілова 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 полісахаридів, ліпідів та ін. [9, 10]. 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, аспартат, глютамін, 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 – цистеін, тирозін – 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 олігопептидів, які пептидази мікроворсин ентероцитів розщеплюють далі, до амінокислот, ди – і три пептидів. 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 амінокислот 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 можуть патологічно посилювати переамінування [14]. Процеси переамінування амінокислот тісно пов'язані з процесами окисного дезамінування, коли від АК відщеплюється аміак; утворюються безазотисті залишки, що використовуються для синтезу глюкози, кетонових тіл або окислюються до CO2 і H2O [10]. Порушення дезамінування виникають внаслідок зниження активності амінооксидаз, але також при зниженні окислювальних процесів в тканинах (гіпоксії, гіповітамінози С, РР, В2) [11]. Аміак (NH3), що вивільняється при метаболізмі амінокислот, через ряд реакцій орнітинового циклу перетворюється в сечовіну та видаляється з сечею.

Порушення обміну АК можуть бути пов'язані з надходженням, розподілом, синтезом і розпадом амінокислот. Клінічні ознаки аміноацидопатій виникають внаслідок накопичення токсичних метаболітів (наприклад, фенілпіровиноградна кислота при фенілкетонурії, гомоцістеїн при порушенні обміну сірковмісних амінокислот), і недостатності відповідних продуктів реакції. 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 зазвичай асоціюються з катаболічними станами. 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].

До порушень АК з перинатальною маніфестацією класично відносять фенілкетонурію, тірозиноз, хворобу кленового сиропу, порушення орнітинового циклу; та дослідження останніх років демонструють зв'язок між змінами ряда інших амінокислот і ПЕП.

Рання діагностика цих порушень вкрай важлива; більша частина порушень піддається лікуванню шляхом дієти з обмеженням споживання білків амінокислот, залучених до дефектного шляху метаболізму, із додаванням амінокислот із незміненим метаболізмом;

призначенням кофакторів і мікроелементів, а також шляхом попередження катаболічних станів [15, 17, 6].

Розглянемо деякі чинники та механізми порушень при ПЕП, що вивчались останніми роками.

Перинатальна гіпоксія вважається основним механізмом розвитку ПЕП; вона ініціює процеси, що призводять до підвищення проникності клітинних мембран, загибелі

нейроновів і гліальних клітин внаслідок некрозу та апоптозу; виникає порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру [1]. В 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 велику роль внутрішньоутробних інфекцій та сенсибілізуючого впливу запалення в етіології перинатального ураження ЦНС [1, 19]. Цьому сприяє той факт, що основні елементи нервової системи закладаються в першому триместрі вагітності, а плацентарний бар'єр формується лише з третього місяця. Крім того, при гіпоксії мозку в пологах майже завжди страждає центр дозрівання імунітету, розташований в довгастому мозку. Внаслідок цього кишківник заселяє флора, яка живе в пологових будинках, особливо при ранньому переході на штучне вигодовування; виникає дисбіоз [18].

Важливість окремих метаболічних шляхів, їх взаємодія в процесі перинатальної патології ще повністю не зрозумілі. Виявлені значні зміни метаболітів з 3 різних класів – амінокислот, ацилкарнітинів і гліцерофосфоліпідів [20]. Багаточисельні дослідження вказують на величезну роль амінокислот 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. В дослідженнях вміст нейроамінокислот (глутамінова кислота, гліцин та таурин) був вірогідно вищий у хворих на глибокий неврологічний дефіцит [21].

Глутамат 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]. Дослідження у пробірці вказують на те, що глутамат впливає на процеси раннього розвитку мозку, такі як проліферація, міграція та диференціація. Під дією високих рівней 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 кальцію в нейрони, активуючи процеси перекисного окислення ліпідів, процеси протеолізу та апоптозу [23, 24, 25]. Підвищення глутамату може викликати загибель клітин-попередників олігодендроцитів, що вносить значний внесок у патогенез гіпоксії-ішемії, а також демієлінізуючих, травматичних уражень, апоптозу [26]. β-аланін впливає на активність GABA транспортера в головному мозку [27].

Було встановлено нейротрансмітерну роль D-серину в ЦНС; зв'язуючись з NMDA – рецептором, він відіграє роль в механізмах ексайтотоксічності, 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 концентрація гліцину нормалізується, а концентрація D-серину знижується [28, 29].

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

Наприклад встановлено, що Ноя-лаксовой синдром, який характеризується порушеннями розвитку плода, мікроцефалією, іхтіозом, скелетними аномаліями, може бути крайнім варіантом вродженої помилки метаболізму серіну. Виявлена асоціація з геном PHGDH, що кодує фермент на шляху синтезу серіну DeNovo [30]. Метаболізм метіоніну стає за останні роки в центрі проблем метаболізму, бо він являється універсальним донором метильних 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].

Було підтверджено вплив рівню материнського гомоцистеїну на рівень гомоцистеїну пуповинної крові, pH крові і прееклампсію. Тому підвищення рівня гомоцистеїну 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 в крові та післяпологовими ускладненпями [35].

Експериментальний **гестоз** у тварин викликає затримку розвитку, созріванні сенсорно-рухових рефлексів у потомства, затримку психічного розвитку. Проізводні нейроактивних

АК в експерименті зменшували негативний вплив гестозу на потомство [36].

Порушення материнського перинатального харчування підвищує ризик розвитку метаболічного синдрому в зрілому віці [37]. Так, 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 зростанні потомства, а також на процеси метаболічного програмування [40]. Зміни вмісту таурину під час перинатального життя сприяють артеріальній гіпертензії в дорослому житті; вирогідно, це пов'язано з регулюванням росту і розвитку центральної і вегетативної нервової системи. На самках щурів – перинатальний дисбаланс таурину впливає на взаємодію ренінангіотензинової системи і естрогену, інсулінорезистентність у дорослих [41, 42]. Споживання при вагітності високих доз глутамату натрію щурами призводить до ожиріння, затримки росту і пригнічення цитохрому Р450 [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 білка призводила до серцево-судинних, метаболічних і поведінкових порушень у дорослих нащадків; в регуляції процесів були залучені епігенетичні механізми. Ймовірно, це дія у відповідь, щоб захистити зростання плоду [45]. При недостатності білка можуть виникати і специфічні порушення в обміні окремих амінокислот. Дефіцит окремих амінокислот, в свою чергу, призводить до органних уражень. Наприклад, недостатнє споживання білка веде до збільшення перетворення гістидину в гістамін [14]. Дефіцит гістидину призводить до зниження концентрації гемоглобіну; недолік валіну викликає затримку росту, схуднення і т.ін. [12].

Продовжує вивчатись роль в патології 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 амінокислот безпосередньо впливають на порушення росту плоду [48].

Післяпологове харчування має важливе значення для росту мозку і дозрівання, які зберігаються в дитячому та підлітковому віці. Запалення і перинатальна інфекція відіграють вирішальну роль у патогенезі ушкодження білої речовини. Виявлена імуномодулююча та / або протизапальна дія деяких харчових компонентів. Аспарагінова та глутамінова кислоти оказують виражену дію на грампозитивні та грамнегативні бактерії, а також мають фунгіцидні властивості по відношенню до 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 амінокислоти, як і пробіотики, є потенційними кандидатами на нейропротекцію [50].

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

В 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, лізину, 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 амінокислотних порушень; необхідність з'ясування причин клінічних проявів, в тому числі через пошук біологічних маркерів для уточнювальної діагностики та патогенетичної терапії патологічних станів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Баранов А.А. Детские болезни. 2009; 2-е 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/
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, Folkerth RD, Borenstein NS, Belliveau RA, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney HC.Late development of the GABAergic system in the human cerebral cortex and white matter. J NeuropatholExp Neurol. 2011 Oct;70(10):841-58. doi: 10.1097/NEN.0b013e31822f471c.
6. Баранов А.А., Боровик Т.Е., Ладодо К.С., Гречаніна О.Я., Здибська О.П., Гречаніна 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. Сыровая 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, фармацевов, 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. Шалаєва І.В. Нарушения обмена аминокислот // Газета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология (304). – 2009. (опублик. 28.06.2010).
14. Патофизиология Новицкого, Е.Д. Гольдберга. Патофизиология типовых нарушений обмена веществ. Том 1 – 2009 г., гл. 12.
15. http://vmede.org/sait/?id=Patofiziologija_novickij_goldberg (опублик. 2.11.2011).
16. Н. Бляу, Г. Гофман, Дж. Леонард, Дж. Кларк/ Врачебное руководство по лечению и катамнезу метаболических заболеваний.
17. Зайцев С.В., Царенко О.С. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия пост коматозных состояний) /— М.: Литасс, 2012. — 120 с.
18. Hoffmann G.F., Nyhan W.L., Zschocke J., Kahler, S.G. & Mayatepek, E.Inherited Metabolic Diseases. Philadelphia: LippincottWilliams&Wilkins.2001.
19. ПЭП (перинатальная энцефалопатия) у новорожденного и грудного ребенка. http://www.medicalj.ru/diseases/perinatal/640-pep-perinatalnaja-encefalopatija.
20. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, Robertson NJ.
21. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection.
22. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015 Jun 10. pii: fetalneonatal-2014-306284. doi: 10.1136/archdischild-2014-306284. [Epub ahead of print]
23. 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.
24. 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. Международный неврологический журнал. 7 (37) 2010.
25. Tanaka K. Brain development and glutamate. Brain Nerve. 2013 Oct;65(10):1121-32.
26. Пипа Л.В., Свістільнік Т.В. Вивчення впливу ексайтотоксичних амінокислот на ступінь порушення свідомості при гнійних менінгітах у дітей. «Здоровье ребенка» 4 (47) 2013.
27. Zhang X.-M.Kainic acid-inducedneurotoxicity: targetingglialresponsesand glia-derivedcytokines / Xing-Mei Zhang, JieZhu // CurrentNeuropharmacology. — 2011. — Vol. 9. — P. 388-398.
28. Griesmaier E, Posod A, Gross M, Neubauer V, Wegleiter K, Hermann M, Urbanek M, Keller M, Kiechl-KohlendorferU. Neuroprotective effects of the sigma-1 receptor ligand PRE-084 against excitotoxic perinatal brain injury in newborn mice.
29. Exp Neurol. 2012 Oct;237(2):388-95. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.06.030. Epub 2012 Jul6.
30. Simonishvili S, Jain MR, Li H, Levison SW,

Wood TL. Identification of Bax-interacting proteins in oligodendrocyte progenitors during glutamate excitotoxicityandperinatal hypoxia-ischemia. ASNNeuro. 2013 Dec 23;5(5):e00131. doi: 10.1042/AN20130027.
31. Pozdnyakova N, Dudarenko M, Yatsenko L, Himmelreich N, Krupko O, Borisova T1
32. 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.
33. Fuchs SA1, Berger R, de Koning TJ. D-serine: the right or wrong isoform?
34. Brain Res. 2011 Jul 15;1401:104-17. doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.039. Epub 2011 May 23.
35. 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.
36. Amino Acids. 2012 Jul;43(1):355-63. doi: 10.1007/s00726-011-1086-9. Epub 2011 Sep 23.
37. ShaheenR, RahbeeniZ, AlhashemA, FaqeihE, ZhaoQ, XiongY, AlmoisheerA, Al-QattanSM, AlmadaniHA, Al-OnaziN, Al-Baqawi BS, SalehMA, Alkuraya FS.
38. 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.
39. Гречанина Е.Я., Гречанина Ю.Б., Васильева О.В., Гусар В.А. Наследственно обусловленные тромбофилии. Учебное пособие. Харьков 2010; 62с.
40. 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.
41. 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.
42. Masoura S1, Kalogiannidis IA, Gitas G, Goutsioulis 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.
43. 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.
44. 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
45. 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. MolNutr Food Res. 2013 Mar;57(3):423-34. doi: 10.1002/mnfr.201200345. Epub 2012 Dec 26.
46. 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.
47. 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.
48. Martin Agnoux A, Antignac JP, Boquien CY, David A, Desnots E, Ferchaud-Roucher V, Darmaun D, Parnet P, Alexandre-GouabauMC. Perinatal protein restriction affects milk free amino acid and fatty acid profile in lactating rats: potential role on pup growth and metabolic status. Jnutr Biochem. 2015 Jul;26(7):784-95. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.02.012. Epub 2015 Apr13.
49. Roysommuti S, Wyss JM. Perinatal taurine exposure affects adult arterial pressure control. Amino Acids. 2014 Jan;46(1):57-72.
50. Roysommuti S, Thaeomor A, Khimsuksri S, Lerdweeraphon W, Wyss JM.
51. 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.
52. 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.
53. Maliszewski AM1, Gadhia MM, O'Meara MC, Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD.
54. Prolonged infusion of amino acids increases leucineoxidation in fetalsheep. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012 Jun 15;302(12):E1483-92.

55. 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.
56. Zhang S Regnault TR Barker PL Botting KJ, McMillen IC, McMillan CM, Roberts CT, Morrison JL. Placental adaptations in growth restriction.
57. 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.
58. Rosario FJ1, Kanai Y, Powell TL, JanssonT. Mammalian target of rapamycinsignalling 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.
59. Дубинина Н.В., Холупяк И.Ю. «Антимикробный потенциал некоторых аминокислот». Експериментальна і клінічна медицина. ХДМУ. 2002; №3.
60. 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.
61. Willemen SA, Che L, Dewilde S, Van Hauwaert ML, De Vos M, Huygelen V, Fransen E, Tambuyzer BR, Casteleyn C, Van Cruchten S, Van GinnekenC. Enteric and serological distribution of serotonin and its precursor tryptophan in perinatal low and normal weight piglets. Animal. 2014 May;8(5):792-9.
62. Willemen S, Che L, De Vos M, Huygelen V, Tambuyzer B, Casteleyn C, Van CS, Zhang K, Van GinnekenC.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.

G.O. Yanovska

DEFECTS OF THE EXCHANGE OF AMINO ACIDS IN THE PERINATAL ENCEPHALOPATHIES

Summary. Perinatal encephalopathy (PEP) integrates dysfunction of 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.

The article shows the main metabolic pathways of amino acids in the body and changes in the metabolism of amino acids under the influence of hypoxia, infection, malnutrition in the perinatal period, placental dysfunction. This show a connection between disorders of amino acid metabolism and mechanisms of perinatal encephalopathy, as well as the role of individual levels of amino acids (glutamate, serine, methionine, taurine, tryptophan and others) in the formation of perinatal pathology, the value of certain amino acids as the biological markers for specifying the diagnosis and pathogenetic therapy of perinatal pathology.

Keywords: perinatal encephalopathy; amino acids.

А.А. Яновская

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ

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. В статье приведены основные метаболические пути аминокислот в организме и изменения в обмене аминокислот под действием гипоксии, инфекции, нарушений питания в перинатальном периоде, плацентарной дисфункции. Представленные материалы показывают связь между нарушениями аминокислотного обмена и механизмами развития перинатальных энцефалопатии, а также роль отдельных аминокислот (глутамат, серин, метионин, таурин, триптофан и другие) в формировании перинатальной патологии, значение некоторых аминокислот как биологических маркеров для уточняющей диагностики и патогенетической терапии перинатальной патологии.

Ключевые слова: перинатальная энцефалопатия; аминокислоты.

Надійшло до редакції 12.10.2018р.
Підписано до друку 29.11.2018р.