https://doi.org/10.61788/njn.v2i19.01 Milli Nevrologiya jurnalı 2 (16) 2019, səh. 11-17

ƏDƏBİYYAT İCMALI | ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ | LITERATURE REVIEW

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

[1]Гулиев Н.Д., [2]Мамедбейли А.К., [1]Рагимова Л.Р.*

[1]Научно Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Фараджевой, Баку, Азербайджан;
[2]Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра неврологии, Баку, Азербайджан

В данной статье представлены современные аспекты патогенеза гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных. Приведены патофизиологические механизмы развития (фазы энергетической недостаточности, особенности метаболизма глутаматина рецепторов, роль воспаления, гендерные особенности и полиморфизм генов) гипоксически-ишемический энцефалопатии у новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, патогенез гипоксически-ишемических поражений мозга.

Проблема перинатальных поражений мозга привлекает внимание неонатологов и детских неврологов [1, 2]. Энцефалопатия новорожденных гипоксически-ишемического генеза (P 91.0) является наиболее частой причиной неврологических расстройств в неонатальном периоде, существенно влияет на дальнейшее развитие ребенка, обусловливая высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности [3, 4].

Снижение содержания кислорода в крови-гипоксемия, приводит к характерным изменениям метаболизма, церебральной гемодинамики и микроциркуляции при рождении у 50% новорожденных и нарушает процессы адаптации в раннем неонатальном периоде у каждого третьего ребенка [5, 6].

Наиболее актуальными вопросами современной неврологии являются гипоксически-ишемические энцефалопатии (ГИЭ), обусловленные перинатальной асфиксией [7, 8].

Установлено, что частота смертности и заболеваемости в группе доношенных детей, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию, составляют 25% [9]. Перинатальная асфиксия затрагивает около четырех миллионов новорожденных в год по всему миру и приводит к гибели одного миллиона детей [10, 11].

По данным ряда авторов [4, 12], перинатальные повреждения мозга составляют более 60% всех заболеваний нервной системы в детском возрасте. Эти показатели для доношенных детей колеблются в пределах 2-8%, для недоношенных и детей с экстремально низкой массой тела при рождении – от 3% до 100% [13].

Диапазон колебаний психоневрологических расстройств, которые могут развиваться при ГИЭ широк: от задержки психомоторного развития до тяжелых форм-детского церебрального паралича [3, 14].

При этом частота выраженной задержки психомоторного развития составляет от 2 до 7 на 1000 детей; у 30% детей с ГИЭ отмечается легкая дисфункция мозга, которая не приводит к инвалидизации, но в значительной мере определяет биологическую и социальную дизадаптацию ребенка [4, 15].

По данным разных авторов [16, 17], гидроцефалией, умственной отсталостью, детским церебральным параличом, поражением органов слуха и зрения страдают от 25 до 40% всех выживших детей с массой тела до 2000 грамм. В результате сохранения жизни детям с низкой и экстремально низкой массой тела возрастает частота психоневрологических расстройств и инвалидности детей [13, 18].

Цель работы – провести литературный обзор современных научных данных о механизмах формирования ГИЭ у новорожденных детей.

Патофизиологические механизмы ГИЭ.

Основными патологическими факторами перинатальной ГИЭ являются гипоксия (снижение оксигенации крови) и церебральная ишемия (недостаточность церебрального кровотока).

*e-mail: nevroloq@gmail.com

По результатам клинических и экспериментальных работ, ГИЭ развивается через 3 фазы энергетической недостаточности [19, 21].

В начальной фазе – первичная недостаточность энергии обусловлена первоначальным сокращением церебрального кровообращения, которое приводит к уменьшению уровня кислорода и глюкозы, а затем и к снижению аденозинтрифосфатазы (АТФ) и повышенной выработке лактата. Это приводит к нарушениям Na/K насоса и деполяризации с отеком клетки и накоплением кальция в цитоплазме, результатом чего является некроз и активация каскада изменений, приводящих к гибели большого числа клеток и расширению зоны некроза [20, 22].

Избыточная концентрация интрацеллюлярного кальция имеет серьезные повреждающие последствия: усиливается токсичность оксида азота и повреждение митохондрий, развивается отека мозга, ишемия и повреждение микрососудов. В основном, первичная энергетическая недостаточность заканчивается некрозом тканей. В условиях крайне тяжелой гипоксии и ишемии, происходит необратимый процесс гибели клеток [23].

При гипоксической ишемии известны две основные формы повреждения клеток головного мозга: нейрональный некроз и апоптоз [24]. В случае тяжелой гипоксической ишемии развивается острая клеточная энергетическая недостаточность, приводящая к нейрональному некрозу. Последний характеризуется повреждением клеточной мембраны, потерей клеточной цитоплазмы и отеком клетки [20, 24].

При менее тяжелой гипоксической ишемии с участием экзотоксинов-нейротрансмиттеров происходит апоптоз, или так называемая запрограммированная клеточная смерть [23, 25].

По мнению Brandon I.D. et al. [26], через дни или недели после воздействия гипоксической ишемии наблюдается отсроченная клеточная потеря (апоптоз) без повреждения клеточной и ядерной мембраны с выраженной перестройкой цитоскелета и нарушением целлюлярных функций. Следует отметить, что у новорожденных, особенно у недоношенных детей при повреждении «незрелых» церебральных клеток, основным механизмом клеточной смертности является апоптоз. Преобладание одного из двух механизмов (некроз и апоптоз) или их сочетание обусловливают либо тяжесть ишемического поражения мозга, либо его восстановление [23, 27].

По данным ряда авторов [24, 28], выраженная первичная энергетическая недостаточность способствует дальнейшему повреждению мозга. Однако, на сегодняшний день нет четких представлений о том, когда заканчивается первая фаза и сроки начала второй фазы.

Клинические и экспериментальные исследования показывают, что вторая фаза энергетической недостаточности продолжается от 6 до 48 часов с момента поражения и сопровождается гиперпродукцией возбуждающих нейротрансмиттеров и свободных радикалов, а также истощением запасов фосфатов [27, 29]. Несмотря на адаптивные оксигенацию и кровообращение, ухудшение церебрального окислительного метаболизма происходит через 6-24 ч. после гипоксической ишемии.

С помощью нейровизуализации (MRT-спектроскопии) установлено, что этот процесс сопровождается падением фосфокреатинина и нуклеозидтрифосфата и одновременным увеличением неорганических фосфатов [29]. По мнению Martin E. et al. [30], соотношения фосфокреатин/неорганические фосфаты и нуклеозидтрифосфат/общие подвижные фосфаты могут использоваться в качестве прогностических критериев летальности и тяжести психоневрологических расстройств.

В работах последних лет показано, что в третей фазе энергетической недостаточности ГИЭ активные патологические процессы происходят в течение недель, месяцев и лет после гипоксического-ишемического инсульта [21, 22, 28]. Церебральный лактат-алкалоз наблюдается в течение первого года жизни у детей с неблагоприятными нервно-психическими исходами [31].

Наряду с вышеизложенными, одним из механизмов ГИЭ является вовлечение в патологический каскад системы выделения и рецепции глутамата-основного возбуждающего нейромедиатора. При гипоксической ишемии нарушается метаболизм глутаматных рецепторов, ионотропных рецепторов глутамата, селективно связывающих N-метил–D-аспартат (NMDA).

Рецепторы выступают посредником в повреждении большей части нейронов в таких структурах, как кора головного мозга, базальные ганглии, гипокамп и таламус [32].

По данным Gopaqondanahaeli K. et al [33], NMDA рецепторы в период раннего постнатального онтогенеза выполняют специфические функции-осуществляют контроль пролиферации и миграции нейробластов, а также синаптогенеза и формирования нейрональной пластичности.

Особенности метаболизма глутаматных рецепторов во внутриутробном и постнатальном периоде обеспечивают высокую нейрональную активность, что очень важно для формирования и развития мозга, а также для его нейропластичности.

Доказано, что благодаря высокой возбудимости рецепторов незрелый мозг способен дольше выдерживать ситуацию низкого энергообеспечения и при достижении определенного критического уровня энергодефицита нейрональная деструкция развивается гораздо сильней [23, 24].

Установлено, что для удовлетворения своих энергетических потребностей новорожденные дети легко утилизируют не только глюкозу, но и другие субстраты, такие как лактат и кетоновые тела. Истощение энергетических резервов клеток в условиях длительной гипоксии-ишемии вызывает деполяризацию нейронов и глиальных клеток, и выброс избыточного количества возбуждающих аминокислот – глутамата и аспартата во внеклеточное пространство. В результате возникающего энергетического дефицита нарушается также обратный захват этих аминокислот поврежденными глиальными клетками [32, 34]. Содержание глутамата достигает уровня, достаточного для запуска механизмов эксайтотоксичности, происходит перевозбуждение NMDA рецепторов.

По данным Shankarat S. (2012), при запуске патологического механизма эксайтотоксичности происходит избыточное накопление внутриклеточного кальция, который является конечным индуктором необратимой гибели нейронов. Затем через определенный промежуток времени развивается апоптоз.

Таким образом, процесс эксайтотокческого повреждения клеток наступает в течение нескольких минут, а воспаление и апоптоз развиваются в последние часы и дни. Механизм эксайтотоксичности является «ахиллесовой пятой» для развивающегося головного мозга, что связано с механизмами повреждения и/или гибели клеток.

В настоящее время по результатам проведенных исследований, выделяют два главных звена патогенеза ГИЭ – «метаболическая катастрофа» и нарушение церебральной гемодинамики. Пусковым механизмом метаболической катастрофы является дефицит кислорода и влияние повреждающих дизметаболических продуктов на мозг. Вследствие гипоксемии нарушается биорегуляция церебрального кровотока и развиваются церебрально-сосудистые расстройства.

По данным ряда авторов [14, 31, 36] последовательность нейрональных повреждений вследствие гипоксии, связанной с перинатальной асфиксией, выглядит следующим образом: нарушение проницаемости гематоэнцефалитического барьера → метаболические расстройства с нарушением метаболизма глюкозы (гексозомонофосфатного пути), синтеза липидов и нуклеиновых кислот → нарушение КОС со снижением pH тканей, накоплением молочной кислоты и увеличением CO2 → снижение скорости мозгового кровотока и падение артериального давления → нарушение ионного (кальция) гомеостаза, снижение высокоэнергетических фосфатных соединений, повышение уровня лактата в нейронах → накопление арахидоновой кислоты → изменение проницаемости нейронов → потеря мозговой биорегуляции церебрального кровообращения [32, 37]. Мозговая гемодинамика является ведущим звеном в патогенезе перинатальных ГИЭ и влияет на течение и исход восстановительного процесса. Наряду с этим, доминирующее влияние на тонус артериоло-капиллярного русла церебральных артерий оказывает вегетативная нервная система, ауторегуляторная функция которой определяет течение процессов адаптации в раннем постнатальном онтогенезе и саногенетические возможности организма ребенка. Влияя на высшие вегетативные центры, перинатальная асфиксия обусловливает развитие различных вегетативных дисфункций.

Следующими важными патогенетическими

факторами перинатальной ГИЭ являются воспалительные процессы. По результатам ряда исследований [26, 38, 39] ГИЭ имеет связь с повышенным уровнем воспалительных цитокинов, а также с активацией генов воспаления. Установлено, что воспаление играет наиболее важную роль во второй фазе энергетической недостаточности ГИЭ. При этом микроглия и астроциты способствуют вторичному поражению мозга путем синтеза провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, факторов комплемента, оксид азота и эксайтотоксических нейромедиаторов. В воспалении участвуют интерлейкины (IL1β, IL6, IL8), фактор некроза опухоли - α, простагландин, различные молекулы адгезии и белки острой фазы, усиливающие развитие ГИЭ.

Экспериментальные исследования показывают, что процессы воспаления в случае с незрелым мозгом усугубляют гипоксически-ишемические повреждения, а во взрослом зрелом мозге играют защитную роль [40]. Воспалительные процессы, в основном, приводят к рубцово-глиозным изменениям белого вещества головного мозга. Наряду с этим, незрелый мозг чувствителен к поражению свободными радикалами при окислительном стрессе.

При ГИЭ на фоне нарушения мозгового кровообращения резко нарастает число недоокисленных, промежуточных форм кислородо-свободных радикалов, характеризующихся высокой токсичностью к клеточным структурам. В условиях реоксигенации, когда естественным путем ткани насыщаются кислородом, избыточный приток кальция через глутаматные рецепторы приводит к окислительному стрессу и гибели нейронов [41]. Повторные гипоксически-ишемические эпизоды приводят к повышению пуриновых производных, усиливающих повреждение нейронов при реоксигенации [42]. Активация оксидаз и синтеза оксида азота (NO, NO3) снижение экспрессии антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) генерируют взрыв реактивного кислорода на реоксигенацию [41, 43, 44]. Наряду с этим, NO и NO3образуют сильный окислитель – пероксинитрит [45]. Показано выраженное увеличение иммунореактивности NO3 в нервных волокнах таламуса через недели после гипоксии-ишемии [42, 46]. Следует отметить, что незрелый мозг особенно чувствителен к свободно радикальному повреждению из-за его слаборазвитых поглощающих систем и высокой доступности железа для каталитического образования гидросильных радикалов [44, 46].

Многие исследователи указывают, что если в нейронах высокие уровни NO играют нейротоксическую роль, то оксид азота, генерируемый эндотелиальным NO3, участвует в поддержании кровотока и сосудистого давления. При этом оксид азота может играть двойную роль в развитии ГИЭ.

Итак, наиболее важными путями запуска механизмов гибели клеток при ГИЭ являются эксайтотоксичность, оксидативный стресс и воспаление.

Особый интерес представляют данные работ, относительно половых различий в развитии ГИЭ, механизмов гибели клеток и последствий гипоксии-ишемии.

Hagberq H. et al., первыми наблюдали, что выбивание гена PARP 1 уменьшало повреждение мозга от гипоксии-ишемии в 7-дневном возрасте у мышей мужского пола [47]. Наряду с этим было выявлено, что после перенесенной гипоксии-ишемии уровни NAD+ были значительно ниже у новорожденных самцов. Аналогические результаты на взрослых мышах были получены американскими учеными [48]. Кроме того, в другом экспериментальном исследовании Thompson D. K. et al. [34] установлено, что мужские нейроны более чувствительны к оксидантному стрессу и глутаминовой эксайтотоксичности, а женские - к агентам, активирующим каспазависимый апоптоз.

Следует отметить, что гендерные особенности путей апотоза могут отражать известные межполовые различия в исходах ГИЭ; высокая летальность отмечается среди мальчиков, они подвержены более тяжелым нервно-психическим последствиям ГИЭ. Наряду с этим, у недоношенных мальчиков в результате внутрижелудочковых кровоизлияний чаще повреждается белое вещество мозга в отличие от девочек, у которых превалирует поражение серого вещества [49, 50]. Разумеется, это определяет гендер-

дифференцированные механизмы нейропротекторной защиты при ГИЭ.

В последние годы, благодаря успехам молекулярной генетики и нейрохимии, осуществлен существенный прорыв в изучении молекулярных механизмов мозга в условиях нормы и патологии [51, 53]. Прогресс молекулярно-биологических методов позволяет определить полиморфизмы ядерных и митохондриальных генов [54, 55]. Сегодня полиморфизм гена HIF (Pro582 Ser) считается основным транскрипционным регулятором генов, ответственных за реакцию на гипоксию. Для обеспечения быстрых и адекватных ответов на гипоксический стресс, он активируется и включаются гены, регулирующие процесс ангиогенеза, энергетического метаболизма и апоптоз. Полиморфизм гена HIF (фактор, индуцируемый гипоксией) в комплексе с ГИЭ играет ключевую роль в развитии респираторных, кардиоваскулярных и эндокринных расстройств.

Таким образом, анализ литературных данных показал, что в настоящее время происходит интенсивное изучение механизмов развития гипоксически-ишемических поражений мозга у новорожденных. Несмотря на прогресс современной медицины, ГИЭ остается важной причиной смерти и поражения головного мозга, приводящей к инвалидизации детей.

REFERENCES – ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. Москва. ГЭОТВР-Медиа.2014, 896 с.
2. Кравченко Е.Н., Ларькин В.И., Ларькин И.И. Перинатальные повреждения центральной нервной системы и факторы, способствующие их формированию // Росс. вест.перинат.и педиатрии. 2019; 64(1), с.56-60.
3. Неврология недоношенных детей. Пальчик А.Б., Федерова Л.А., Понятишин А.Е. М.МЕД пресс-информ, 2010; 352 с.
4. Zanelli S.A., Stanley D.P., Kanfman D. (2012) Hypoxic-ischemic encephalopathy [электронный ресурс]. Available at: http:/emedicine. medscape.com//article/973501 (date of access:25.02.2012).
5. Фарейтор Е.В., Литвинова А.М., Захарова С.Ю., Пестряева Л.А. Состояние газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей первого года жизни с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Росс. вест. перинат. и педиатрии. 2015; 60(2); 57-65.
6. Jacobs S.E., Berq M., Hunt R. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Cochrane Database syst.Rev.1. CD003311.
7. Зарубин А.А., Михеева Н.И., Филиппов Е.С. и др. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН, 2017, Т.2, №2(114), с.95-101.
8. Шалькевич Л.Н., Тырсин А.Н., Остроушко Д.В., Шалькевич О.В. Математическая модель диагностики перинатального поражения ЦНС у детей в неонатальном периоде // Росс. вест.перин.и педиатр., 2017, 62(3), 85-91.
9. De Vries L.S., Groenendaal F. (20160 Patterns of neonatal hypoxic-ischemic brain injury // Neuroradiology, 52(6), 555-566.
10. Fattuoni C., Palmas F., Noto A., Fanos V., Barberini L. Perinatal asphyxia: a review from a metabolomics perspective // Molecules 2015; 20(4); 7000-7016.
11. Boskabadi H., Zakeri Hamidi M., Sadeghian M.H., Avan A., Ghayour-Mobarhan M., Ferris G.A. Nucleated red blood celles count as a proqnostic biomarker in predicting the complications of asphixia in neonates // J. Matern. Fetal.Neonatal.Med.2016;24;1-6.
12. Чермарева Д.В., Вечеркин В.А. Мониторинг клинических проявлений родовой травмы // Росс. вест.перинат. и педиатр. 2017; 62(2); 45-48.
13. Лебедева О.В. Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: факторы риска и пути снижения «Вестник новых медицинских технологий». Электронное издание. 2015.т.9.№2,с.30.
14. Gonzales-Portillo G.S., Reyes S., Aquirre D. (2014) Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // Front. Neurol., 5., 147.
15. Natarajan G., Shankaran S., Laptook A.R., Pappas A., Bann C.M., McDonald S.A. (2013) Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic–ischemic encephalopathy // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed., 98, 473-479.
16. Fatemi A., Vilson M.A., Johntson M.V. hypoxic ischemic encephalopathy in the term infant // Clin.Perinatal.2009;36(4): 835-858.doi:10.1016/j.clp.2009. 07.011.
17. Федерова Л.А. Особенности психомоторного развития и методы реабилитации недоношенных детей после выписки // Вестник современной клинической медицины, 2014, 7(6); 62-63.
18. Морозова Е.А., Прусаков В.Ф., Белоусова М.В. Современные проблемы перинатальной неврологии // Практическая медицина, 2012; 2;57-60.
19. Салмина А.Б., Окунева О.С., Таранушенко Т.Е., Фурсов А.А. и др. Роль нейронастроглиальных взаимодействий в дизрегуляции энергетического метаболизма при ишемическом перинатальном поражении головного мозга // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018,№3, с.44-51.
20. Allen K.A., Brandon D.H. Hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments // Newborn infant Nurs Rev.2011;11 (3): 125-133.
21. Hassel K.J., Ezzati M., Alonso-Alconado D. et al. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection // Arch Dis Child Fetal Neonatal E. 2015;

100(6):F.541-552.
22. Dixon B.J., Reis C., Ho W.M. et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // Int. J. Mol. Sci. 2015; 16(9)I 222368-22401.
23. Blomgren K., Leist M., Groc L. Pathological apoptosis in the developing brain // Apoptosis. 2007; 12 (5): 993-1010.
24. Sun X., Crowford R., Liu C. et al. Development-dependent regulation of molecular chaperones after hypoxic-ischemia // Neurobiol Dis. 2015;82:123-131.
25. Andrabi S.A., Dawson T.M., Dawson V.L. Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos // Ann №4 Acad Sci. 2008;1147:233-241.
26. Brandon J.D., Cesar R., Wing M. et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // Int. J. Mol. Sci.2015.-vol.16.-p.22368-22401.
27. Nakajima W., Ishida A., Lange M.S. et al. Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemic in the newborn. Rat // J. Neurosci., 2009 20(21); 7984-8004.
28. Fleiss B., Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy // Lancet Neurol. 2012; 11(6): 556-566.
29. Lorek A., Takei Y., Cady E.B. et al. Delayed (secondary) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy // Pediatr. Res 1994; 36(6): 699-706.
30. Martin E., Buchli R., Ritters S. et al. Diagnostic and prognostic value of cerebral 31P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia // Pediatr Res., 2006; 40(5);749-758.
31. Robertson N.J., Cox U., Cowan F.M. et al. Cerebral intracellular lactic alkalosis persisting months after neonatal encephalopathy measured by magnetic resonance spectroscopy // Pediatr. Res., 2009; 46(3); 287-296.
32. Johnston M.V. Excitotoxicity in perinatal brain injury. Brain Pathol. 2005; 15(3), 234-240.
33. Gopaqondanahaeli K., Jingang L., Farey M. Preterm Hypoxic-ischemic encephalopathy // Frontiers in Pediatrics, 2016, V.4, p.114.
34. Thompson D.K., Warfield S.K., Carlin J.B. Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant // Brain., 2007; 130(3):667.doi:10.1093 (brain) awl 277.
35. Shankaran S., Pappas S., Scott A. et al. (2012). Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy // N. Enge. J. Med. 36, 2085-2092.
36. Massaro A.N., Chang T., Kadom N., et al. (2012). Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia // J. Pediatr. 161 (3). 434-440.
37. Fan X., Kavelaars A., Heijnen C.J., Groenendaal F. (2010). Pharmacological neuroprotection after perinatal hypoxic-ischemic brain injury // Curr. Neuropharmacol, 8(4), 324-334.
38. McAdams R., Juul S.E. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. Hindawi Publishing Corporation Neurology Research International., vol. 2012. Articl JD 561494. 15 pages doi:10.1155/2012/56149.
39. Dammann O., O'shea T.M. Cytokines and perinatal brain damage // Clin. Perinatal. 2008;35(4):643-663. doi:10/1016/j.clp.2008.07.011.
40. Wang X., Hagberq H., Nie C. et al. Dual role of intrauterine immune challenge on neonatal and adult brain vulnerability to hypoxia-ischemia // J. Neuropathol Exp Neurol., 2007; 66(6) 552-561.doi:10.1097/01.jnen.0000263870.91811.6f.
41. Blomgren K., Hagberq H. Free radicals, mitochondria and hypoxia-ischemia in the developing brain // Fzel Radic.Biol. Med.2006; 40(3);388-397.
42. Lafemina M.J., Sheldon R.A., Ferriero D.M. Acute hypoxia-ischemia results in hydrogen peroxide accumulation in neonatal but not adult mouse brain // Pediatr Res.2006; 59(5): 680-683.
43. Van Laerhoven H., de Haan T.R., Offringa M. et al. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review // Pediatrics., 2013; 131(10):88-98.
44. Kaminski A., Kasch C., Zhang L. et al. Endothelial nitric oxide synthase mediates protective effects of hypoxic preconditioning in Lungs Respire Physiol Neurobiol., 2007; 155(3):280-285.
45. Vinas J.L., Sola A., Hotter G. Mitochondrial NOS upregulation during renal J/R causes apoptosis in a peroxynitrite-dependent manner // Kidney Int.2006; 69(8): 1403-1409.
46. Ishida A., Ishiwa S., Trescher W.H. et al. Delayed increase in neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity in thalamus and on the brain regions after hypoxic-ischemic injury in neonatal rats // Exp. Nurol.2011; 168 (20) 323-338.
47. Harberq H., Wilson M.A., Matsyshita et al. Parp-1 gene disruption in mice preferentially protects males from perinatal brain injury // J. Neurechem 2009:90(5):1068-1075.
48. McCullough L.D., Zeng Z., Blizzard K.K. et al. Ischemic nitric oxide and poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cerebral ischemia: male toxicity female protection // J. Cereb Blood Flow Metab., 2005; 25(4): 502-512.
49. Li H., Pin S., Zeng Z. et al. Sex differences in cell death // Ann Neurol. 2005; 58(2) 317-321.
50. Du L., Hickey R.W., Bayir H. et al. Stavring neurons show sex difference in autophagy // J. Biol. chem. 2009; 284(4)2383-2396.
51. Дроздовская С.Б., Досенко В.Е., Ильин В.Н. Аллельный полиморфизм Pro582→SerHIF-1 альфа как маркер устойчивости спортсменов к гипоксии загрузки // Физиологический журнал. 2012.Т.58.№4.с.13-20.
52. Rankinen T., Roth S.M., Bray M.S. et al. Advances in exercise, Fitness and Performance Genomics // Medicine and Science in Sports and Exercise. 2010.Vol.42-№5, p.835-846.
53. Бодиенко Г.М., Титова Ж.В. Роль полиморфизма и экспрессе отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) // Успехи современного естествознания, 2018, №1-4. с.616-620.
54. Zhang Z., Yan J., Chang Y. et al. Hypoxia inducible Factor-1 as a target for neurodegenerative diseases // Current Medicinal Chemistry. 2011.vol.18,№28, p.4335-4343.
55. Myllyharju J., Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: Common and specific roles // Boil.Chem.2013, v.394, №4, p.435-441.

XÜLASƏ

YENİ DOĞULAN UŞAQLARDA HİPOKSİK-İŞEMİK ENSEFALOPATİYALARIN MÜASİR ASPEKTLƏRİ

[1]Quliyev N.C., [2]Məmmədbəyli A.K., [1]Rəhimova L.R.
[1]K.Fərəcova adina Elmi-Tedqiqat Pediatriya İnsitutu, Baki, Azərbaycan;
[2]Azərbaycan Tibb Universiteti, nevroloqiya kafedrasi, Baki, Azərbaycan

Məqalədə yeni doğulan uşaqların baş-beynində hipoksik-işemik zədələnməsinin patogenezinin müasir aspektləri təqdim olunmuşdur. Yeni doğulan uşaqlarda hipoksik-işemik ensefalopiyanın patofizioloji inkişaf mexanizmləri (energetik çatışmazlıq fazaları, reseptorlarda qlutaminlərin metabolizminin əsasları, iltihabının rolu, gender xüsüsiyyətləri və genlərin polimorfizmi) göstərilmişdir.
Açar sözləri: yeni doğulan uşaqlar, hipoksik-işemik ensefalopatiya, baş beynin hipoksik-işemik zədələnməsinin patogenezi.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEWBORNS

[1]Guliyev N.Dj., [2]Mammadbayli A.K., [1]Rahimova L.R.
[1]Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Farajova, Baku, Azerbaijan;
[2]Azerbaijan Medical University Departament of Neurology, Baku, Azerbaijan

The article presents modern aspects of the pathogenesis of hypoxic-ischemic brain lesions in newborns. The pathophysiological mechanisms of development (phases of energy deficiency features of glutamatin receptor metabolism, role inflammation, gender characteristics and gene polymorphism) of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns are presented.
Keywords: newborns, hipoxic-ischemic encefalopathy, pathogenesis of hypoxic-ischemic brain lesions.

Redaksiyaya daxil olub: 08.10.2019
Çapa tövsiyə olunub: 25.10.2019
Rəyçi: professor R.L.Həsənov