

ƏDƏBİYYAT İCMALLARI

PERİNATAL ASFİKSİYA İLƏ DOĞULMUŞ UŞAQLARDA HİPOKSİK-İŞEMİK ENSEFALOPATİYALAR

Quliyev N.C.,¹ Məmmədbəyli A.K.,² Rəhimova L.R.¹
K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu,¹
Azərbaycan Tibb Universiteti, Nevrologiya və tibbi genetika kafedrası²

Məqalədə perinatal asfiksiya ilə doğulmuş uşaqlarda baş beyin hipoksik-işemik zədələnmələrinin patogenetik mexanizmlərinin müasir aspektləri təqdim olunur. Hipoksik-işemik ensefalopatiyaların patofizioloji inkişaf mexanizmləri (enerji çatışmazlığının fazaları, qlutamat reseptorlarının metabolizm xüsusiyyətləri, hüceyrə ölümünün həlqələri-eksaytotoksiklik, oksidativ stres və iltihab) haqqında məlumat verilir.

Acar sözlər: yenidoğulanlar, hipoksik-işemik ensefalopatiya, hipoksik-işemik zədələnmələrin patogenezi.

Perinatal təbabətdə qazanılan nailiyyətlərə baxmayaraq, perinatal asfiksiya ilə şərtlənmiş hipoksik-işemik ensefalopatiyalar körpələrin xəstələnmə və ölüm strukturunda yüksək səviyyədə qalmaqdadır [1,2,3]. Perinatal asfiksiya (PA) ilə hər il bütün dünya üzrə 4 mln. uşaq doğulur və onların 1 mln. ölür [4,5,6]. PA -nın ən ağır nəticələrindən biri hipoksik-işemik ensefalopatiya (HİE) hesab edilir.

Ümumdünya Səhiyyə təşkilatı PA-nı körpə ölümünə ciddi təsir edən patologiyalar qrupuna daxil etmişdir.

ABŞ və əksər inkişaf etmiş ölkələrdə aparılmış böyük epidemioloji tədqiqatlara əsasən HİE hər 1000 vaxtında doğulan uşaqların 2-9-da rast gəlir, hansı ki, onların 10-15%-i əksər halda erkən neonatal dövrdə poliorqan çatışmazlığı ucbatından ölürlər [4,7,8].

Bir sıra müəlliflərin məlumatlarına əsasən baş beyin perinatal zədələnmələri uşaq yaşda sinir sisteminin bütün xəstəliklərinin 60%-dən çoxunu təşkil edir. Bu göstəricilər vaxtında doğulanlar üçün 2-8%, vaxtından əvvəl və ekstremal kiçik bədən kütləsi ilə doğulanlar üçün 3-100% təşkil edir.

HİE zamanı inkişaf edən psixonevroloji pozulmaların tərəddüd diapazonu genişdir: psixomotor inkişafın ləngiməsindən uşaq serebral iflicin ağır formasına qədər [9,10]. Bu zaman psixomotor inkişafın qabarıq ləngiməsinin tezliyi 1000 uşağın 2-7-də rast gəlir, HİE olan uşaqların 30%-də yüngül beyin disfunksiyası qeyd olunur, hansı ki,

əlilliyə səbəb olmur, lakin uşağın bioloji və sosial adaptasiyasına əhəmiyyətli dərəcədə təsir edir [4,11,12].

Müxtəlif müəlliflərin məlumatlarına əsasən, 2000 qramdan az bədən kütləsi ilə doğulmuş və sağqalmış uşaqların 25-40%-də hidrosefaliya, əqli inkişaf geriliyi, uşaq serebral iflic, görmə və eşitmə orqanlarının zədələnməsi qeyd edilir [13,14,15]. Kiçik və ekstremal kiçik bədən kütləsi ilə doğulmuş və sağ qalmış uşaqlarda isə psixonevroloji pozulmaların və əlilliyin tezliyi daha da artır [13,16,17].

Hazırda neonatoloqların və anestezioloq-reanimatoloqların qarşısında duran əsas vəzifə təkcə yenidoğulanları xilas etmək deyil, onların qənaətbəxş inkişafı və böyüməsi üçün əlverişli şərait yaratmaqdır.

Beləliklə, PA keçirmiş, HİE olan bütün uşaqlar nevroloq tərəfindən müfəssəl müayinə olunmalı və nəzarətdə saxlanılmalıdır [18].

İşin məqsədi-perinatal asfiksiya ilə doğulmuş uşaqlarda HİE-nin formalaşma mexanizmləri haqqında müasir elmi məlumatların ədəbiyyat icmalını hazırlamaq.

HİE-nin patofizioloji mexanizmləri. Perinatal HİE-nin formalaşmasında əsas patoloji faktorlar hipoksiya (qanın oksigenasiyasının azalması) və serebral işemiyadır (serebral qan cərəyanı çatışmazlığı).

Klinik və eksperimental tədqiqatlara əsasən HİE 3 faza enerji çatışmazlığı ilə inkişaf edir [19-21].

Başlanğıc faza –ilkin enerji çatışmazlığı fazası serebral qan dövrünün fonunda oksigen və qlükozanın səviyyəsinin və nəhayət adenozintrifosfatazanın (ATF) fəallığının azalması, laktat sintezinin artması ilə müşahidə olunur. Bunlar Na/K nasosunun pozulmasına və hüceyrə ölümü ilə gedən depolarizasiyaya və sitoplazmada kalsiumun hopmasına səbəb olur, nəticədə nekroz inkişaf edir; dəyişikliklər kaskadının aktivləşməsi çoxsaylı hüceyrə ölümü və nekroz zonalının genişlənməsi ilə müşahidə olunur [20,22].

İntrasellülar kalsium konsentrasiyasının artması ciddi zədələyici nəticələrə malikdir: azot oksidin toksikliyi və mitoxondrinin zədələnməsi sürətlənir, beyin ödemli, işemiya və mikrodamarların zədələnməsi inkişaf edir. İlk enerji çatışmazlığı, əsasən toxumaların nekrozu ilə qurtarır. Həddindən ağır hipoksiya işemiya şəraitində hüceyrənin geridönməz ölüm prosesi baş verir [23].

Hipoksik işemiya zamanı baş beyin hüceyrələrinin 2 zədələnmə forması ayırd edilir: neyronal nekroz və apoptoz [24]. Ağır hipoksik işemiya zamanı neyronal nekroza səbəb olan kəskin hüceyrə enerji çatışmazlığı inkişaf edir. Neyronal nekroz hüceyrə membranının zədələnməsi, hüceyrə sitoplazmasının itirilməsi və sellülar ödemlə xarakterizə olunur [20,24].

Az ağır hipoksik işemiya zamanı ekzotoksiklərin-neyrotoksiklərin iştirakı apoptoz-proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümünə səbəb olur [23,25].

Brandon İ.D. və həmmüəlliflərin [26] fikrinə görə hipoksik işemiya təsirindən birinci gün və ya həftə sonra hüceyrə və nüvə membranı zədələnmədən apoptoz başlayır və hüceyrə sitoskeletonu və sellülar funksiyaların qabarıq dəyişilməsi ilə müşahidə olunur.

Qeyd etmək lazımdır ki, yenidöğülənlərdə, xüsusilə vaxtından əvvəl doğulanlarda “yetişməmiş” sinir hüceyrələrinin zədələnməsi zamanı hüceyrə ölümünün əsas mexanizmi apoptozdur. İki mexanizmdən birinin üstünlük təşkil etməsi və ya onların müştərəkliyi ya beyin işemik zədələnməsinin ağırlığını ya da onun bərpa olmasını göstərir [23,27].

Bəzi müəlliflərin araşdırmalarına görə [24,28], qabarıq ilkin enerji çatışmazlığı beyin sonrakı zədələnməsinə zəmin yaradır. Lakin bu günə kimi birinci fazanın qurtarması və ikinci fazanın başlanması haqqında dürüst məlumat yoxdur.

Klinik və ekstremal tədqiqatlar göstərir ki, enerji çatışmazlığının 2-ci fazası zədələnmə anından sona 6-48 saat davam edir və oyandırıcı neyrotransmitterlərin və sərbəst radikalların sintezinin artması, həmçinin fosfat ehtiyatının tükənməsi ilə müşahidə olunur [27,29]. Adaptiv oksigenasiya və qan dövrünə baxmayaraq, hipoksik işemiyadan 6-24 saat sonra serebral oksidləşdirici metabolizmdə pisləşmə baş verir. Neyrovizualizasiyanın (MRT-spektroskopiya) köməyi ilə müəyyən edilmişdir ki, bu proses fosfo kreatinin və nukleozidtrifosfatın azalması və eyni zamanda qeyri-üzvü fosfatların artması ilə müşahidə olunur [29]. Martin E. və həmmüəlliflərin fikrinə görə, fosfat kreatin / qeyri-üzvü fosfatlar və nukleozidtrifosfat/ ümumi fosfatlar nisbəti psixonevroloji pozulmaların ağırlığının və letallığın proqnostik meyarı kimi istifadə oluna bilər [30].

Son illər aparılmış araşdırmalarda göstərilir ki, HİE zamanı enerji çatışmazlığının 3-cü fazasında fəal patoloji proseslər hipoksik-işemik insultdan həftə, ay və il sonra baş verir [21,22,28]. Qeyri-qənaətbəxş sinir-psi-xi nəticəsi olan uşaqlarda serebral laktat-alkaloz həyatın 1-ci ilində müşahidə olunur [31].

Yuxarıda göstərilənlərlə yanaşı, HİE-nin formalaşması mexanizmlərindən biri patoloji kaskad sistemə əsas oyandırıcı neyro-mediator olan qlütamatın qoşulmasıdır. Hipoksik işemiya zamanı ionotrop qlütamat reseptorların, selektiv olaraq N-metyl-D-aspartatı (NMDA) birləşdirən reseptorların metabolizmi pozulur. Reseptorlar baş beyin qabığı və bazal qanlı, hipokamp və talamusun neyronlarının çox hissəsinin zədələnməsində vasitəçi rol oynayırlar [32].

Gopaqondanahaeli K. və həmmüəlliflərin məlumatlarına əsasən, MMDA reseptorları erkən postnatal ontogenezdə spesifik funksiyalar yerinə yetirirlər, neyroblastların proliferasiyası və miqrasiyasının, həmçinin sinaptogenez və neyronal plastikliyin formalaşmasını nəzarətdə saxlayırlar [33]. Bətn-

daxili və postnatal dövrdə qlutamat reseptorların metabolizminin xüsusiyyətləri yüksək neyronal aktivliyi təmin edir ki, bu da beynin formalaşması və inkişafı, həmçinin onun neyroplastikliyi üçün çox vacibdir.

Araşdırmalar nəticəsində sübut olunmuşdur ki, reseptorların həddən çox qıcıqlanması sayəsində yetişməmiş beyin aşağı enerji təminatına uzun müddət dözür və enerji defisitinin səviyyəsi müəyyən kritik həddə çatdıqda neyronal destruksiya çox sürətlə inkişaf edir [23,24].

Müəyyən edilmişdir ki, yenidoğulan uşaqlar özünün enerjiyə olan tələbatını ödəmək üçün təkcə qlükozanı deyil, laktat və keton cisimləri kimi digər substratları da asan utilizasiya edirlər. Uzun müddətli hipoksiya-işemiya şəraitində hüceyrələrin enerji ehtiyatının tükənməsi neyronlarda və qlial hüceyrələrdə depolyarizasiya törədir və hüceyrətrafi sahəyə qıcıqlandırıcı amin turşuların (qlutamat və aspartat) yığılması baş verir. Enerji defisiti nəticəsində həmçinin bu amin turşuların zədələnmiş qlial hüceyrələr tərəfindən əks tutulması pozulur [32,34]. Qlutamatın miqdarı hüceyrənin eksaytotoksiklik mexanizmi işə düşənə qədər yüksəlir və MNDA reseptorlarının həddən çox qıcıqlanması baş verir.

Shankaran S. tərəfindən müəyyən edilmişdir ki, eksaytotoksikliyin patoloji mexanizminin işə düşməsi zamanı hüceyrədaxili kalsiumun həddən artıq toplanması baş verir, hansı ki, neyronların geridönməz ölümünün sonuncu induktoru hesab edilir; sonra müəyyən vaxt müddətində apoptoz inkişaf edir [35].

Beləliklə, hüceyrənin eksaytotoksik zədələnmə prosesi bir neçə dəqiqə müddətində baş verir, iltihab və apoptoz isə sonrakı saat və günlərdə inkişaf edir.

Eksaytotoksikliyin mexanizmi inkişaf edən beynin “axilles dabanı” olub hüceyrənin zədələnmə və/və ya ölmə mexanizmləri ilə əlaqədardır.

Hazırda aparılmış tədqiqatların nəticələrinə əsasən HİE-nin patogenezinə 2 əsas həlqə “metabolik qəza” və serebral hemodinamikanın pozulması ayırd edilir. Metabolik qəzanın əsas mexanizmi oksigen

defisiti və zədələyici dizmetabolik məhsulların beyinə təsirindən ibarətdir. Hipoksiya nəticəsində serebral qan cərəyanının biotənzimlənməsi pozulur və serebral damar pozulmaları inkişaf edir.

Bir sıra müəlliflərin araşdırılmasına görə, perinatal asfiksiya ilə şərtlənmiş hipoksiya nəticəsində neyronal zədələnmələrin ardıcılığı aşağıdakı kimidir: hematoensefalitik baryerin keçiriciliyinin pozulması → qlükoza metabolizminin (heksosomonofosfat yolu) lipidlərin və nuklein turşularının sintezinin pozulması ilə gedən metabolik pozulmalar → toxumalarda pH-ın azalması, süd turşusu və CO₂-nin artması ilə gedən TQB pozulmaları → serebral qan cərəyanının sürətinin azalması və arterial təzyiqin düşməsi → ion (kalsium) homeostazının pozulması, yüksək energetik fosfat birləşmələrinin azalması, neyronlarda laktatın səviyyəsinin qalxması → araxidon turşusunun toxumaya hopması → neyronların keçiriciliyinin dəyişməsi → serebral qan cərəyanında biotənzimlənmənin pozulması [14,31,32,36,37]. Serebral hemodinamika HİE-nin patogenezinə aparıcı həlqə olub bərpa proseslərinin gedişinə və nəticəsinə təsir edir. Bununla yanaşı serebral arteriyaların arteriola-kapilyar məcrasının tonusuna vegetativ sinir sistemi təsir edir, hansı ki, autorequlyator funksiyası erkən postnatal ontogenezdə adaptasiya prosesinin gedişini və uşağın orqanizminin sanogenetik imkanlarını təyin edir. Alivegetativ mərkəzlərə təsir edərək, perinatal asfiksiya müxtəlif vegetativ disfunksiyaların inkişafını şərtləndirir.

Perinatal HİE-nin digər vacib patogenetik faktoru iltihab prosesidir. HİE iltihabi sitokinlərin yüksəlmiş səviyyəsi, həmçinin, iltihab genlərinin aktivləşməsi ilə əlaqəyə malikdir [26,38,39]. Müəyyən edilmişdir ki, iltihab HİE zaman enerji çatışmazlığının 2-ci fazasında daha vacib rol oynayır. Bu zaman mikroqliya və astrositlər iltihabönü sitokinlərin, fəal forma oksigenin, komplement faktorunun, azot oksid və eksaytotoksiki neyromediatorların sintezi yolu ilə beynin ikincili zədələnməsini törədirlər. İltihab prosesində interleykinlər (İL1β, İL6, İL8), şiş nekroz faktoru α, prostoqlandin, müxtəlif adheziya molekulları və

kəskin faza zülalları iştirak edir və HİE-nin inkişafını sürətləndirirlər.

Eksperimental tədqiqatlar göstərir ki, iltihab prosesi yetişməmiş beyində hipoksik-işemik zədələnməni dərinləşdirir, böyüklərdə yetkin beyində isə müdafiə rolu oynayır [40]. İltihab prosesi, əsasən, baş beyin ağ maddəsində çapıq-qlioz dəyişikliklərlə müşahidə olunur. Bununla yanaşı yetişməmiş beyin oksidləşdirici stres zamanı sərbəstradikalı zədələnməyə həssaslıq göstərirlər.

HİE zamanı beyin qan dövranının pozulması fonunda tam oksidləşməmiş, aralıq forma sərbəst O_2 -nin radikallarının sayı artır və hüceyrə strukturlarına olan yüksək toksikliklə xarakterizə olurlar. Reoksisgenasiya şəraitində, harda ki, toxuma təbii yolla O_2 -lə doyur, artıq miqdarda olan kalsium qlutamat reseptorları vasitəsi ilə oksidləşdirici stres və neyronların ölümünə səbəb olur [41]. Təkrari hipoksik-işemik epizodlar purin törəmələrinin artmasına və neyronların reoksisgenasiya zamanı zədələnməsinin sürətlənməsinə səbəb olur [42]. Oksidazların aktivləşməsi və azot oksid sintezi (NO , NO_3), antioksidant fermentlərinin (superoksidismutaza, katalaza, qlutation peroksidaza) ekspressiyasının azalması reaktiv O_2 -nin partlayışını törədir [41,43,44]. Bununla yanaşı, NO və NO_3 güclü oksidləşdirici-peroksinitrit törədir [45]. Müəyyən edilmişdir ki, NO_3 -ün immun aktivliyinin həddən çox yüksəlməsi hipoksiya-işemiyadan 1 həftə sonra talamusun sinir liflərində baş verir [42,46]. Qeyd etmək lazımdır ki, yetişməmiş beyin sərbəst radikalı zədələnməyə daha çox həssaslıq göstərir ki, bu onun uducu sisteminin zəif inkişafı və dəmirin hidrosil radikalların kataliz yolu ilə sintezindəki rolu ilə əlaqədardır [44,46].

Əksər araşdırmalarda NO -nun neyronlardakı yüksək səviyyəsinin neyrotoksik rolu, endotelial NO_3 -lə fəallaşan azot oksidinin isə qan cərəyanının və damar təzyiqinin saxlanması iştirakı göstərilir. Bu zaman azot oksid HİE-nin inkişafında ikili rol oynaya bilər.

Beləliklə, HİE zamanı hüceyrə ölümünün işə düşmə mexanizmində vacib yollar eksaytotoksiklik, oksidativ stres və iltihabdır.

HİE-nin inkişafında, hüceyrə ölümü mexanizmlərində və hipoksiya-işemiyanın nəticələrində cinsi xüsusiyyətlərə aid tədqiqatlar xüsusi maraq doğurur.

Hagberq H. və həmmüəllifləri ilk dəfə PARP1 genini 7 günlük erkək siçovulda vurub çıxarmaqla hipoksiya-işemiyadan beyin zədələnməsinin azalmasını müşahidə etmişlər [47]. Bununla yanaşı müəyyən edilmişdir ki, keçirilmiş hipoksiya-işemiyadan sonra NAD^+ səviyyəsi yenidən doğulmuş dişi siçovullarda xeyli azdır.

Anoloji nəticələr amerikalı alimlər tərəfindən iri siçovullarda alınmışdır [48]. Digər eksperimental araşdırmada Thompson D.K. və həmmüəlliflər tərəfindən neyronların erkəklərdə oksidativ stres və qlutamin eksaytotoksikliyinə, dişilərdə isə kaspasasılı apoptozu aktivləşdirən agentlərə daha həssas olduğu müəyyən edilmişdir [34].

Qeyd etmək lazımdır ki, apoptoz yolunda olan gender xüsusiyyətləri HİE-nin nəticələrində məlum olan cinsi fərqləri əks etdirə bilər: yüksək letallığın oğlanlar arasında daha çox rast gəlməsi, onların daha ağır sinir-psixi hipoksik-işemik hallara məruz qılması. Bununla yanaşı, vaxtından əvvəl doğulmuş oğlanlarda mədəcikdaxili qansızma nəticəsində daha çox beyin ağ maddəsi zədələnir, qızlarda isə boz maddənin zədələnməsi üstünlük təşkil edir [49,50]. Ehtimal edilir ki, qeyd olunanlar HİE zamanı neyroprotektor müdafiənin gender-differensəedici mexanizmləridir.

Beləliklə, ədəbiyyat məlumatlarının təhlili göstərdi ki, hazırda perinatal asfiksiya ilə doğulmuş uşaqlarda beyin hipoksik-işemik zədələnmələrinin inkişaf mexanizmləri sonadək öyrənilməmişdir. Müasir təbabətin nailiyyətlərinə baxmayaraq, HİE körpə ölümü və əlilliyə səbəb olan baş beyin zədələnmələrindəndir.

Nəticələr

1. Perinatal asfiksiya ilə doğulmuş uşaqlarda HİE müasir nevrologiyanın aktual problemlərindəndir.

2. HİE zamanı neyronların selektiv nekroz və apoptoz şəklində zədələnmələrinə

səbəb olan neyronal enerji çatışmazlığı 3 fazada gedir.

3. HİE zamanı hüceyrə ölümünün işə düşməsi mexanizmində eksaytotoksiklik, oksidativ stres və iltihab vacib həlqədir.

ƏDƏBİYYAT:

1. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. Москва. ГЭОТАР-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. ВШЦ СО РАМН, 2017, Т.2, №2(114), с.95-101.

8. Nacıyeva A.S. Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələrinin erkən diaqnostikası, proqnozu və müalicəsi. Dissertasiya avtoreferatı. Bakı 2019.

9. DeVries L.S., Groenendaal F. (2016) Patterns of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. Neuro-radiology, 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 cells count as a prognostic biomarker in predicting the complications of asphyxia 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 нейро-настро-глиальных 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., Crawford 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.Eng.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. *FzelRadic.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. Neurol*.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. Staving neurons show sex difference in autophagy. *J.Biol.chem*. 2009;284(4)2383-2396.

РЕЗЮМЕ

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у детей, перенесших перинатальную асфиксию

Гулиев Н.Д.,¹ Мамедбейли А.К.,² Рагимова Л.Р.¹
*Научно-Исследовательский Институт имени К.Я. Фараджевой¹,
Азербайджанский Медицинский Университет²,
Кафедра неврологии и медицинской генетики¹*

Ключевые слова: новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, пато-генез гипоксически-ишемических поражений.

В статье представлены современные аспекты патогенетических механизмов гипоксически-ишемических нарушений головного мозга у детей, рожденных с перинатальной асфиксией. Дана информация о патофизиологических механизмах развития гипоксически-ишемической энцефалопатии (фазы дефицита энергии, метаболические свойства глутаматных рецепторов, гибель клеток-окситотоксичность, окислительный стресс, воспаление).

SUMMARY

Hypoxic-ischemic encephalopathy in children undergoing perinatal asphyxia

Quliyev N.J.,¹ Mammadbayli A.K.,² Rahimova L.R.¹
*Scientific Research institute of Pediatrics named after K.Farajova,¹
Azerbaijan Medical University, Department of Neurology and Medical Genetics²*

Key words: newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy, pathogenesis of hypoxic-ischemic lesions.

The article presents modern aspects of the pathogenetic mechanisms of hypoxic-ischemic brain disorders in children born with perinatal asphyxia. Information is given on pathophysiological mechanisms of the development of hypoxic-ischemic encephalopathy (phases of energy deficiency, metabolic properties of glutamate receptors, cell death-oxytotoxicity, oxidative stress and inflammation).

Rəhimova Leyla Rəşid qızı

*K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu
nevroluq@gmail.com*

Redaksiyaya daxil olub: 03.11.2019

Çapa tövsiyə olunub: 03.12.2019

Rəyçi: t.ü.f.d.Sadiqov M.S.