

DOI: 10.34921/amj.2022.1.004

Əsədova T.A.

**VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULMUŞ UŞAQLARDA MƏRKƏZİ SİNİR SİSTEMİNİN
PATOLOGİYASINDA VASOREGULATOR MEXANİZMİN ROLU***A.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Pediatriya kafedrası, Bakı*

Xülasə. Məqalədə, erkən doğulmuş körpələrdə mərkəzi sinir sisteminin perinatal hipoksik-işemik zədələnməsinin patogenezinə endotelial (eNOS) və neyronal (nNOS) sintazaların rolunun öyrənilməsi məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqata ağırlaşmış mamalıq anamnezi olan qadınlar və onlardan doğulan, mərkəzi sinir sisteminin hipoksik və işemik zədələnməsi olan, bətdənkənar inkişafın ilk 1 ayını yaşayan yarımçıq doğulmuşlar cəlb olunmuşdur. 71 körpədə hestasiya yaşından və serebral işemiyənin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq, azot oksidi sintazaları öyrənilmişdir. Göstəlməmişdir ki, serebral işemiyənin inkişafında, eNOS və nNOS aparıcı rol oynayır. Məlum olmuşdur ki, eNOS və nNOS sintazaların yüksək ekspressiyası və aktivləşməsi birbaşa körpənin hestasiya yaşından, bədən kütləsinin, orqan və sistemlərin morfofunksional yetkinliyindən və vaxtından əvvəl doğulmanın dərəcəsindən aslıdır. Göstəlməmişdir ki, hipoksik və işemik zədələnmənin təsiri nə qədər güclü olarsa, beyin damarlarının endotel hüceyrələrinin adekvat funksiya və strukturu, neyronların, qlial hüceyrələrinin funksiya və strukturu, beyin qan axınının tənzimlənmə qabiliyyəti bir o qədər ciddi şəkildə pozulur. Nəticədə, sinir sistemində dərin dəyişiklər törənir və bu, körpələrdə müxtəlif ciddi ağırlaşmalara səbəb olur.

Açar sözlər: mərkəzi sinir sisteminin perinatal patologiyası, hipoksik-işemik ensefalopatiya, vazorequlyator mexanizmlər, azot oksidi

Ключевые слова: перинатальная патология центральной нервной системы, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, вазорегуляторные механизмы, оксид азота

Keywords: perinatal pathology of the central nervous system, hypoxic-ischemic encephalopathy, vasoregulatory mechanisms, nitric oxide

Асадова Т.А.

**РОЛЬ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПОРАЖЕНИИ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ***Кафедра Педиатрии Азербайджанского государственного института
усовершенствования врачей им. А.Алиева, Баку*

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения роли вазорегуляторных механизмов в патогенезе перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у недоношенных младенцев. В исследование были вовлечены 102 недоношенных младенцев с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, в возрасте до 1 мес., родившихся от матерей с отягощенным акушерским анамнезом. Система синтазы оксида азота изучена у 71 младенцев в зависимости от их гестационного возраста и степени тяжести церебральной ишемии. Выявлено нарушение функциональной системы синтазы оксида азота. Повышение активности nNOS и eNOS способствует увеличению выработки NO в эндотелиальных и нейрональных клетках мозга. Выявлено, что повышенная экспрессия и активация eNOS и nNOS напрямую зависит от гестационного возраста младенца, массы тела при рождении, морфофункциональной зрелости органов и систем, степени недоношенности. Чем больше выражено действие гипоксии или ишемии, тем более усугубляется нарушение способности адекватной функции и структуры клеток эндотелия сосудов мозга, нейронов, клеток глии. В итоге развивается церебральная ишемия различной степени тяжести, приводя к серьезным последствиям.

Гипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) в структуре патологии составляют 60-80% случаев [1-4]. В структуре детской инвалидности, частота поражения ЦНС недоношенных детей варьирует в интервале 50-80% случаев [4-5]. Согласно данным ВОЗ гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является одной из 10 причин развития инвалидности во всех возрастных группах [6]. Среди причин летальности детей ГИЭ занимает 5-е место в возрасте до 5 лет [4, 7]. При тяжелом течении ГИЭ смертность достигает 25-50% [4, 7]. Большинство летальных случаев происходят в первую неделю жизни младенцев. 80% детей, после перенесенной ГИЭ, впоследствии страдают серьезными неврологическими последствиями, такими как детский церебральный паралич (ДЦП) – 5,5% случаев; гипертензионно-гидроцефальный синдром; задержка статико-моторного развития – 46,1%; психоречевого развития – 57,5% случаев; симптоматическая эпилепсия – 4,6%; окклюзионная гидроцефалия – 8,3% случаев [3, 4, 8]. Согласно малочисленным литературным данным за последние годы, вопросы, связанные с ролью патогенетических механизмов вазорегуляторных процессов в возникновении поражений ЦНС носят дискуссионный характер, требуя активного изучения [1, 2, 9, 10]. Практически отсутствуют сведения о характере изменений вазорегуляторных процессов у недоношенных детей с поражением ЦНС. Считается, что основную роль в нарушении вазорегуляторных механизмов играет система синтаз оксида азота [10-13]. Общеизвестно, что оксид азота (NO) является ключевым мессенджером в регуляции систем внутриклеточной и межклеточной сигнализации, также в поддержании сосудистого гомеостаза [8-11]. В большинстве случаев, NO действует как нейротрансмиттер [1, 2, 9-13].

Таким образом, вопросы, связанные с изучением вазорегуляторных механизмов продолжают оставаться актуальным, что позволит выявить их роль в патогенезе перинатального поражения ЦНС у недоношенных младенцев в зависимости от их гестационного возраста.

Цель исследования – изучить роль вазорегуляторных механизмов в поражении

центральной нервной системы у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы исследования.

Согласно поставленной цели, в наши исследования были вовлечены 102 недоношенных младенцев с перинатальным поражением ЦНС, в возрасте от 1-го дня до 1-го месяца, родившихся от матерей с отягощенным акушерским анамнезом. Созданы 2 основные группы: I группа (n=56) младенцев с ГИЭ с (гестационный возраст 35-37 недель); II группа (n=46) младенцев с ГИЭ (гестационный возраст 28-34 и ниже недель). Контрольную группу (КГ) III группу составили n=30 условно здоровых недоношенных младенцев.

Нами изучена система синтаз оксида азота – eNOS и nNOS у 71 у недоношенных младенцев в зависимости от их гестационного возраста и степени тяжести церебральной ишемии. Исследования были проведены на 1-3 и 5-7-е сутки жизни младенцев. Недоношенные дети были разделены на 3 основные группы: I группу составили 20 недоношенных младенцев с церебральной ишемией I ст.; II группу – 32 недоношенных детей с церебральной ишемией II ст.; III группу – 19 недоношенных детей с церебральной ишемией III ст. Контрольную (IV) группу составили 20 условно-здоровых недоношенных младенцев.

Для решения поставленной цели использованы следующие методы исследований: клинические (сбор и изучение особенностей акушерско-гинекологического анамнеза матерей, состояние здоровья матерей и недоношенных детей) и лабораторно-инструментальные. В основу клинического метода положен традиционный принцип обследования детей по функциональным системам, были включены: шкалы Dubowitz L. и Дементьевой Г.М., Коротковой Е.В. для постанатальной оценки гестационного возраста, шкала Hoerffnes W., Rauntentbach M. для оценки параметров морфофункциональной незрелости, проведен анализ температурной кривой и антропометрических показателей, учитывались как измерительные, так и описательные признаки. Измерительные антропометрические признаки включали: измерение массы тела, рост, окружность грудной клетки, окружность головы. Гестационный возраст младенцев определяли на основании анамнеза матерей, результатов УЗИ во время беременности и шкалы Балларда. Степень тяжести неонатальной энцефалопатии определяли по шкале Sarnat H.B. в течение первых 24 часов жизни младенца. Проведены общепринятые рутинные лабораторные и инструментальные методы исследования. Всем младенцам про-

водился мониторинг, определялся почасовой и суточный диурез, проводилась оценка неврологического статуса. Лабораторные исследования включали гематологические (гемограмма, гемостаз), биохимические тесты (газы крови, натрий, калий, кальций, магний, белок, альбумин, глюкоза, CRP). Для изучения вазорегуляторных механизмов поражения ЦНС у младенцев были проведены исследования, направленные на выявлении маркеров системы синтаза оксида азота. В частности, проведено определение эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS или NOS-3) иммуноферментным методом (ИФА), с использованием набора реагентов "Human eNOS Immunoassay R&D System (кат. № DEN00, ЗАО БиоХимМак", Москва); нейрональной синтазы оксида азота (nNOS или NOS-1), которая также определялась методом ИФА с использованием набора реагентов "Human nNOS Immunoassay R&D System (ЗАО БиоХимМак", Москва). Помимо этого проведены и инструментальные методы исследования: РН-диагностика органов грудной клетки, НСГ (аппарат "Microl Mages" фирмы "Ausonic", Австралия); доплерографические исследования сосудистой системы (аппарат "ALOKA SSD-1700", с микроконвексным датчиком с частотой 5 мГц и конвексным датчиком с частотой 3,5 мГц); ЭхоКГ, ЭКГ (электрокардиограф "ЭКК-01"; ЭхоКГ исследования проводились с помощью аппарата "Medikor FTS-21"). Недоношенные дети были осмотрены узкими специалистами: невропатологом, окулистом, кардиологом, отоларингологом, хирургом. Матери были осмотрены терапевтом. Диагноз "перинатальное поражение центральной нервной системы" (ЦНС) базировался на данных антенатального анамнеза, клинического симптомокомплекса болезни в первые 2-3 недели жизни ребенка, выявлении патогномичных симптомов поражения ЦНС. Статистическая обработка проводилась с помощью "STATISTICA-6", графики строились с помощью "ORIGIN-7", "Microsoft Excel 2010". Статистический анализ полученных данных был проведен после предварительного перевода их значений на безразмерные величины. Все полученные данные были обработаны с помощью следующих биометрических методов: определение среднего значения (T_M), средне-квадратичного отклонения (T_σ) и стандартной ошибки (T_m). Определение значений показателей асимметрии, эксцесса и коэффициента полидисперсности для выявления формы распределения. Достоверность между различными группами были определены методами ковариации, точным методом Фишера и по критерию χ^2 . Непараметрические методы для

достоверности различий между группами применяли в тех случаях, когда варьирование признаков в группах не подчинялось закону нормального распределения. Достоверность корреляционной связи непараметрических данных проводили методом Спирмена, а в случае параметрических – методом Пирсона. Также был определен доверительный интервал (ДИ). Различия между данными считали достоверными при $p < 0,05$, что отвечает требованиям медико-биологических исследований.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследования были вовлечены 102 недоношенных младенцев с перинатальным поражением ЦНС. Внутритрубную гипоксию перенесли 82(80,4%) недоношенных младенцев, 20(19,6%) детей родились в асфиксии, с обвитием пуповины родились – 11(10,8%) детей. 72(70,6%) младенцев родились от матерей до 35 лет, 30(29,4%) – от матерей старше 35 лет. Первородящие 37(36,3%), повторнородящие – 65(63,7%) женщин. Младенцы мужского пола – 53(52%), женского – 49(48%) случаев. Жители города – 70(68,7%), села – 32(31,3%) случаев. Следует отметить, что большинство недоношенных младенцев, родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Отягощенный акушерский анамнез у матерей в большинстве случаев включал: экстрагенитальную патологию (анемию, носящую железодефицитный характер – 19(18,6%) случаев; вирусные инфекции, перенесенные во время беременности – в 15(14,7%); инфекции мочеполовых органов – 11(10,8%); артериальную гипертензию – 15(14,7%) случаев; нефропатию – 5(4,9%); эндокринные заболевания (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы) – 5(4,9%); варикозное расширение вен нижних конечностей – 3(2,9%); неврозы – 5(4,9%) случаев), а также гинекологическую патологию: кольпиты – 13(12,7%) случаев; дисфункция яичников – 11(10,8%); эрозия шейки матки – 8(7,8%) случаев, хронические воспалительные заболевания придатков – в 4(0,4%) случаях; эндометрит – 3(2,9%); эндометриоз яичников – 3(2,9%) случаях. Репродуктивная функция матерей характеризовалась: самопроизвольными выкидышами в анамнезе, зарегистрированными в 8(7,8%) случаях; преждевременными родами – в 5(4,9%)

случаях; беременностью после ЭКО – 1(0,9%); рождением детей от предшествующих беременностей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) – в 5(4,9%) случаях; рождением детей с различными пороками развития – в 2(1,96%) случаях. Необходимо подчеркнуть, что в анамнезе медицинские аборт составили – 19(41,3%) случаев. Среди отягощающих факторов в анамнезе у матерей отмечены: гестозы – 46(45%) случаев; фетоплацентарная недостаточность – 29(28,4%); угроза прерывания беременности – в 14(12,7%) случаях; преждевременное излитие околоплодных вод – в 5(4,9%) случаев.

Изучение анамнеза младенцев в зависимости от их гестационного возраста показало, что 49(48%) случаев составили младенцы с гестационным возрастом 36-37 недель, 25(24,5%) – с гестационным возрастом 33-34 недели, 19(18,7%) – с гестационным возрастом 32-33 недели соответственно. Наименьший процент составили младенцы с гестационным возрастом 34-35 недель – 7(6,9%); <28 недель – 2(4,3%) случаев. Масса тела младенцев в I группе составила – $2112,5 \pm 362,5$ г.; во II группе – $1207,5 \pm 292,5$ г. Оценка состояния младенцев по шкале Апгар при рождении на первой мин. составило: $4,37 \pm 0,06$ баллов в I группе; $3,58 \pm 0,07$ баллов во II группе; соответственно на пятой мин.: $6,04 \pm 0,1$ - в I группе; $5,45 \pm 0,07$ баллов во II группе. На СРАРе находились – 27(26,5%) младенцев; на ИВЛ – 17(16,7%); на парентеральном питании 28(27,4%). Необходимо отметить, что в 100% случаев у младенцев была диагностирована ПП ЦНС.

В формировании патологии ЦНС перинатального периода ключевую роль в развитии гипоксических и ишемических процессов происходящих в мозге, играет функциональный сбой вазорегуляторных патогенетических механизмов. Безусловно, эти процессы связаны с системой синтаз оксида азота, а именно с выработкой эндотелиальной (eNOS), нейрональной синтаз (nNOS), оксида азота (NO). С этой целью, для выявления роли вазорегуляторных механизмов в поражении ЦНС, нами изучена система синтаз оксида азота – eNOS и nNOS. Сравнительный анализ содержания eNOS в

периферической крови у младенцев в соответствии с гестационным возрастом показал, что у младенца с гестационным возрастом 30-33 недель на 1-3-и сутки жизни уровень eNOS составило $8,6$ IU/ml, тогда как на 5-7-е сутки наблюдалось некоторое снижение данного показателя – $7,5$ IU/ml, что значительно превышало уровни eNOS в КГ: $2,11 \pm 0,004$ IU/ml в 1-3 и $1,98 \pm 0,01$ IU/ml на 5-7-е сутки жизни соответственно. У детей с гестационным возрастом 34-35 недель (n=8), также отмечено повышение уровня eNOS по сравнению с КГ: на 1-3-и сутки жизни уровень данного показателя составило $8,92 \pm 0,12$ IU/ml, на 5-7-е сутки зарегистрировано некоторое его снижение $7,77 \pm 0,11$ IU/ml. На рис. 1 дана диаграмма сравнительной характеристики содержания eNOS в периферической крови у недоношенных младенцев с ГИЭ в зависимости от гестационного возраста.

Аналогично отмечено и повышение eNOS у младенцев с гестационным возрастом 36-37 недель (n=11) по отношению к контрольной группе: $9,79 \pm 0,14$ IU/ml на 1-3 и $6,36 \pm 0,09$ IU/ml ($p < 0,05$) (ДИ=95%). на 5-7-е сутки жизни соответственно. Необходимо отметить, что ни в одном случае у младенцев с гестационным возрастом < 28-30 недель, церебральной ишемии I ст. легкой формы не было выявлено.

Анализируя полученные результаты по eNOS можно заключить, что у недоношенных детей с церебральной ишемией II ст., со средне-тяжелой формой ГИЭ в зависимости от гестационного возраста, выявлены колебания средних значений ($M \pm m$) в определенных достоверных интервалах по отношению к контрольной группе. В частности, у младенцев с гестационным возрастом <28-30 недель, уровень eNOS в 1-3 дня выявлялся в интервале $5,82$ IU/ml, тогда как на 5-7-е сутки значения eNOS составили $5,42$ IU/ml по отношению к КГ: $2,11 \pm 0,004$ IU/ml и $1,98 \pm 0,01$ IU/ml соответственно. У младенцев с гестационным возрастом 30-33 недель уровень eNOS также был несколько повышен по отношению к КГ. Если 1-3 дня уровень данного параметра варьировал в диапазоне $6,52 \pm 0,18$ IU/ml, то на 5-7 сутки уровень eNOS несколько снизился и определялся в интер-

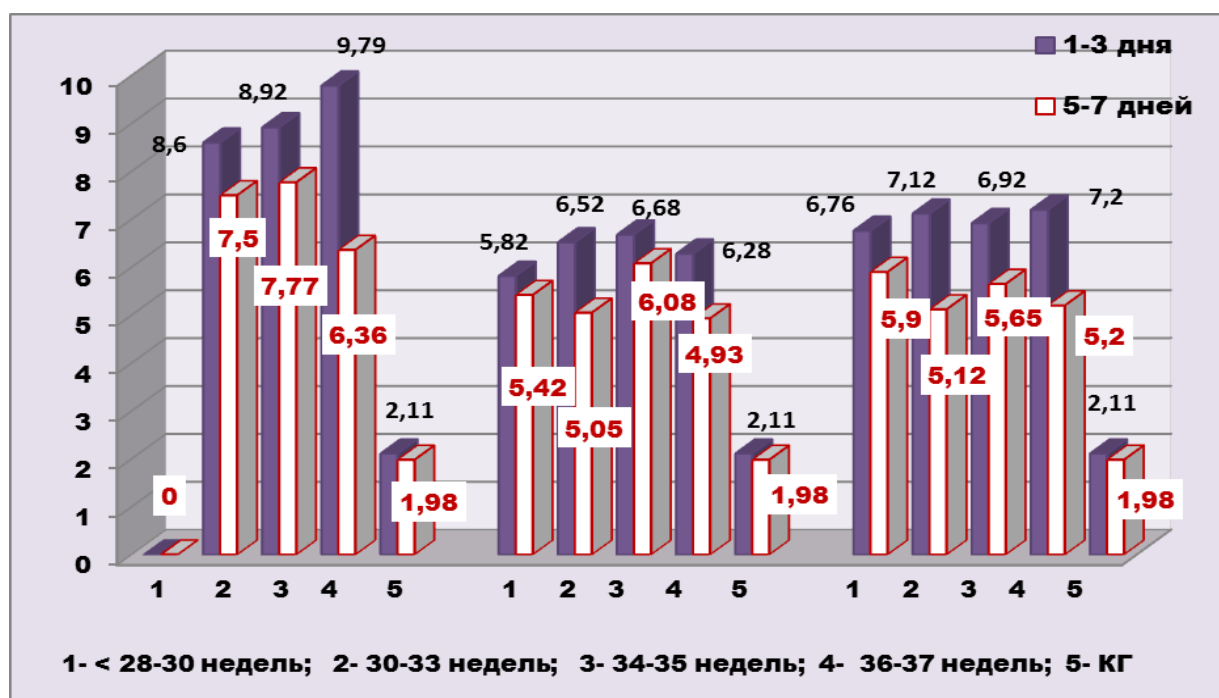


Рис. 1. Диаграмма сравнительной характеристики содержания eNOS (IU/ml) в периферической крови у недоношенных детей с церебральной ишемией в зависимости от гестационного возраста

вале $6,08 \pm 0,15$ IU/ml по отношению к КГ: $1,98 \pm 0,01$ IU/ml соответственно ($p < 0,05$) (ДИ=95%). Аналогично наблюдалось повышение уровня eNOS и у детей с гестационным возрастом 36-37 недель. В частности, если уровень eNOS определялось в интервале $6,28 \pm 0,12$ IU/ml в 1-3 дня, то на 5-7 день наблюдалось некоторое снижение $4,93 \pm 0,05$ IU/ml по сравнению КГ. Необходимо отметить, что наибольшую повышенную активность eNOS наблюдалось у младенцев с гестационным возрастом 34-35 недель: $6,68 \pm 0,009$ IU/ml и $2,11 \pm 0,004$ IU/ml относительно КГ в 1-3 дня, хотя на 5-7 день, несмотря на некоторое снижение экспрессии данного показателя $6,08 \pm 0,15$ IU/ml по сравнению с КГ – $1,98 \pm 0,01$ IU/ml ($p < 0,05$) соответственно.

У младенцев с тяжелой формой ГИЭ система синтаз оксида азота варьировала в повышенном диапазоне. Так, у недоношенных детей с гестационным возрастом <28-30 недель, уровень eNOS в 1-3 дня определялся в интервале 6,76 IU/ml, тогда как на 5-7-е сутки значения eNOS составили 5,90 IU/ml по отношению к КГ: $2,11 \pm 0,004$ IU/ml и $1,98 \pm 0,01$ IU/ml

($p < 0,05$) (ДИ=95%) соответственно. У младенцев с гестационным возрастом 30-33 недель уровень eNOS в 1-3 дня определялся в интервале $7,12 \pm 0,03$ IU/ml. Несмотря на некоторое снижение уровня данного показателя на 5-7-е сутки, значения eNOS превышали значения в КГ: $5,12 \pm 0,03$ IU/ml и $1,98 \pm 0,01$ IU/ml соответственно ($p < 0,05$). У младенцев гестационным возрастом 34-35 недель; 36-37 недель уровни eNOS превышали значения КГ в 5 раз.

Резюмируя полученные результаты, необходимо подчеркнуть, что у младенцев с тяжелой формой ГИЭ независимо от их г/в, уровни eNOS как на 1-3, так и на 5-7 сутки превышали значения КГ, несмотря на достоверное снижение уровня данного показателя по отношению к сравниваемой группе.

На рис. 2 дана диаграмма сравнительной характеристики содержания pNOS в периферической крови у недоношенных детей с церебральной ишемией в зависимости от гестационного возраста.

Сравнительная статистическая характеристика средних значений ($M \pm m$) pNOS практически с одинаковой частотой и с незначительным отклонением, показало

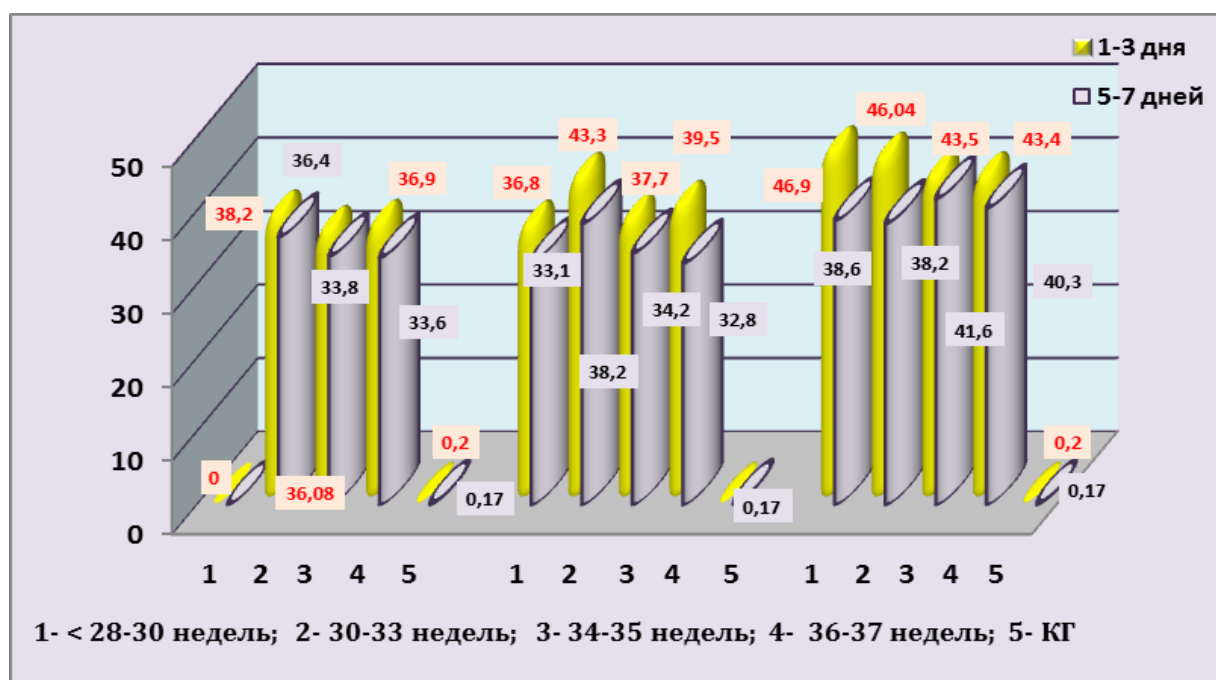


Рис. 2. Диаграмма сравнительной характеристики содержания pNOS (пкмоль/л) в периферической крови у недоношенных детей с церебральной ишемией в зависимости от гестационного возраста

достоверно повышенную экспрессию pNOS в основных группах у младенцев с гестационным возрастом от 34 до 37 недель по отношению к КГ. pNOS в периферической крови у недоношенных младенцев с ГИЭ в зависимости от гестационного возраста. Так, у младенца с гестационным возрастом 30-33 недель уровень pNOS определялся в интервале 38,2 пкмоль/л на 1-3-и сутки, на 5-7 сутки - 36,4 пкмоль/л, тогда как в КГ данный показатель варьировал в интервалах: $0,20 \pm 0,003$ пкмоль/л (в 1-3 сутки) и $0,17 \pm 0,001$ пкмоль/л (5-7 сутки) соответственно. У младенцев с гестационным возрастом 34-35 недель ($n=8$) на 1-3 сутки жизни pNOS определялся в диапазоне $36,08 \pm 0,15$ пкмоль/л, на 5-7-е сутки жизни уровень данного показателя достигал $33,8 \pm 0,3$ пкмоль/л по отношению к КГ: $0,20 \pm 0,003$ пкмоль/л (в 1-3 сутки) и $0,17 \pm 0,001$ пкмоль/л (5-7 сутки) ($p < 0,05$) (ДИ=95%) соответственно. Если у младенцев 36-37 недель гестации ($n=11$) в первые три дня жизни уровень pNOS зарегистрирован в достоверном интервале $36,9 \pm 0,13$ пкмоль/л, то на 5-7 сутки данный показатель колебался в диапазоне $33,6 \pm 0,2$ пкмоль/л по отношению к КГ: $0,20 \pm 0,003$ пкмоль/л (1-3 сут.) и $0,17 \pm 0,002$ пкмоль/л (5-7 сут.) ($p < 0,05$) (ДИ=95%) соответственно.

Отмечено активация pNOS и младенцев II группы, в частности, у детей с гестационным возрастом 30-33 недель, 36-37 недель выявлена повышенная экспрессия данного показателя по отношению к КГ в 2 раза. Если в 1-3 дня уровень pNOS у младенцев данного г/в колебалось в диапазоне $43,3 \pm 0,85$ пкмоль/л и $39,35 \pm 0,53$ пкмоль/л, то в КГ данный показатель варьировал в интервале $0,20 \pm 0,003$ пкмоль/л ($p < 0,05$). Несмотря на снижение экспрессии pNOS на 5-7 сутки, уровень данного показателя оставался достоверно повышенным по отношению к КГ: $38,2 \pm 0,44$ пкмоль/л и $32,83 \pm 0,41$ пкмоль/л к $0,17 \pm 0,001$ пкмоль/л ($p < 0,05$) (ДИ=95%) соответственно.

У младенцев с гестационным возрастом 34-35 недель также отмечено некоторое повышение pNOS по отношению к КГ: $37,7 \pm 0,20$ пкмоль/л и $0,20 \pm 0,003$ пкмоль/л в 1-3 дня соответственно. Наблюдалась активация экспрессии нейрональной синтазы и в III-ей группе. Полученные результаты продемонстрировали у младенцев повышение pNOS в периферической крови по отношению к контрольной группе в 2 раза. Необходимо отметить, что повышение уровня рассматриваемого показателя было характерным для всех младенцев, независимо от гестационного возраста. Если у мла-

денцев в 1-3 дня жизни уровень nNOS зарегистрирован в интервале $46,04 \pm 0,4$ пкмоль/л (30-33 недель гестации), то на 5-7 сутки данный показатель колебался в диапазоне $38,2 \pm 0,4$ пкмоль/л по отношению к КГ: $0,20 \pm 0,003$ пкмоль/л (1-3 сут.) и $0,17 \pm 0,002$ пкмоль/л (5-7 сут.) соответственно ($p < 0,05$). Аналогичная картина была характерна и для младенцев с гестационным возрастом 34-35 недель: $43,5 \pm 0,4$ пкмоль/л (1-3 сут.) $41,65 \pm 0,3$ пкмоль/л (5-7 сут.) ($p < 0,05$) по сравнению с КГ соответственно. Для младенцев с гестационным возрастом <28-30 нед. (n=1) и 36-37 нед. nNOS определялся в интервалах: $46,7$ пкмоль/л (1-3 сут.) и $43,4$ пкмоль/л (5-7 сут.) по сравнению с КГ: $38,6$ пкмоль/л (1-3 сут.); $40,3$ пкмоль/л (5-7 сут.) ($p < 0,05$) соответственно.

Обсуждение. Как показали наши исследования, вазорегуляторные процессы играют ключевую роль в поражении ЦНС. Возникновение гипоксии, ишемии головного мозга у недоношенных младенцев, является пусковым механизмом в нарушении мозгового кровообращения. Основная функция мозгового кровообращения сводится к снабжению клеток мозга кислородом. Следовательно, для функциональной активности нейронов мозга требуется большой объем энергии, который является механизмом регуляции мозгового кровообращения. Необходимо отметить, что механизм регуляции мозгового кровообращения находится в строгой последовательности процесса ауторегуляции и сосудисто-нервного взаимодействия. Следовательно, ключевую роль в кровообращении мозга играет сигнальный путь оксида азота NO, продуцируемый из eNOS и nNOS, который может изменяться или блокироваться в результате гипоксии и ишемии. Согласно полученным результатам, отмечается нарушение функциональной системы синтаз оксида азота.

Повышения активности nNOS и eNOS способствуют активации выработки NO в эндотелиальных и нейрональных клетках мозга. Именно, в эндотелиальных клетках мозга происходит усиленная регуляторная активность eNOS, которая способствует его накоплению в этих клетках, приводя к последующей их дисфункции. Аналогичное действие имеет и nNOS, усиленная экспрессия которого приводит к его избыточному накоплению в нейронах с последующей их дисфункцией. Проведенные нами исследования показали, что гипоксия и ишемия является ключевым механизмом для запуска повышенной экспрессии eNOS и nNOS, способного генерировать активные формы кислорода, приводя к последующему развитию окислительного стресса, активации процессов апоптоза, нарушению синтеза нейротрофических, нейропротекторных факторов. Особо важное значение имеет гестационный возраст недоношенных младенцев. Чем больше выражено действие гипоксии или ишемии, тем более усугубляется нарушение способности адекватной функции и структуры клеток эндотелия сосудов мозга, функции и структуры нейронов, клеток глии, регуляция мозгового кровообращения. Как показали проведенные исследования, чем меньше гестационный возраст младенца, тем тяжелее течение поражения ЦНС и высок риск развития серьезных последствий, приводящих к инвалидизации.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что развитие ГИЭ и тяжесть его течения связана не только с эндотелиальной, сосудистой и нейрональной дисфункцией, но и с развитием церебральной ишемии различной степени тяжести, которая напрямую зависит от функциональной деятельности системы синтаз оксида азота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huseynova S.A., Ali-zade S.F. Increased plasma and urine nitric oxide level in intrauterine growth restricted late preterm infants / The 4-th Congress of the European Academy of Pediatric Societies, Istanbul, Turkey, October 5-9, 2012, p.106
2. Huseynova S.A., Ali-zade S.F. Endotelial Nitric Oxide Function and Tubular Injury in Premature Infants // International Journal of Applied Science and Technology, USA, June 2012, vol.2, no. 6, p.146
3. Долинина А.Ф., Громова Л.Л., Копылова Е.Р. Исходы перинатальных повреждений центральной нервной системы гипоксического генеза у недоношенных детей // Педиатрический вестник Южного Урала, 2014, №. 1-2, с. 44-47. [Dolinina A.F., Gromova L.L., Kopylova E.P. Outcomes of perinatal injuries of the central

nervous system of hypoxic origin in premature infants // *Pediatricheskiy vestnik Yuzhnogo Urala*, 2014, №. 1-2, p. 44-47.]

4. Михалев Е.В., Кривоногова Т.С., Быбченко Е.Г. Перинатальные поражения центральной нервной системы в структуре заболеваемости новорожденных детей города Томска // *Мать и дитя в Кузбассе*. Кузбасс, 2011, №4 (47), с. 40-42. [Mikhalev E.V., Krivonogova S.T., Babchenko E.G. Perinatal lesions of the Central nervous system in the structure of morbidity of newborns of the city of Tomsk. *Mother and child in Kuzbass*. Kuzbass, 2011, №4 (47), p. 40-42.]
5. Baburamani A.A., Hurling C., Stolp H., Sobotka K., Gressens P., Hagberg H. et al. Mitochondrial Optic Atrophy (OPA) 1 Processing is Altered in Response to Neonatal Hypoxic-Ishemic Brain Injury. // *Int. J. Molek. Science*. 2015, vol. 16(9), p. 22509-22526.
6. Beck S., Wojdyla D., Say L., Betran A.P., Merialdi M., Requejo J.H. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity // *Bulletin of the World Health Organization*. 2010, vol. 88, № 1, p. 31-38
7. Van Iersse S.H., Conraads V.M., Van Craenenbroeck E.M., Liu Y., Maas A.I., Parizel P.M. et al. Endothelial dysfunction in acute brain injury and the development of cerebral ischemia // *Journal of Neuroscience Research*. 2015, vol. 93, issue 6, p. 866-872
8. Qiu X., Lodha A., Shah P.S., Sankaran K., Seshia M.M., Yee W. et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. // *Am. J. Perinatol*. 2012, vol. 29, no.2, p. 87-94
9. Андронов, Е. В., Киричук, В. Ф., Иванов, А. Н., Мамонтова, Н. В. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза (обзор литературы) // *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2007, № 3(3), с. 39-44 [Andronov E.B., Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Mamontova N.V. The role of nitric oxide in the regulation of the microcirculatory link of the hemostasis system (literature review) // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*, 2007, № 3(3), p. 39-44]
10. Малахов В.А., Монастырский В.О., Джанелидзе Т.Т. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система // *Международный неврологический журнал*. 2008, №3(19); [Malachov V.A., Monastirskiy V.O., Djanilidze T.T. Nitric Oxide and the Immuno-Neuroendocrine System // *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2008, №3(19);]
11. Brew N., Walker D., Wong Y.F. Oxide as Potential Diagnostic Markers in Acute Vaskulyar Diseases // *Am. J. Physiol. Regul Integr Comp. Physiology* 306; 2014, p. 773-786
12. Pham H., Duy A.P., Pansiot J., Bollen B., Gallego J., Charriaut-Marlangue C. et al. Impact of inhaled nitric oxide on white matter damage in growth-restricted neonatal rats // *J. Pediatr. Res*. 2015, vol. 77(4), p. 563-569
13. Garry P.S., Ezra M., Rowland M.J., Westbrook J., Pattinson K.T. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment- from bench to bedside // *J. Exp.Neurology*, 2015, vol.263, p. 235-243

Asadova T.A.

THE ROLE OF VASOREGULATORY MECHANISMS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN PREMATURE CHILDREN

Department of Pediatrics of Azerbaijan State Advanced Training Institute for doctors named after A. Aliyev, Baku

Summary. The article discusses the role of endothelial synthase (eNOS) and neuronal synthase (nNOS) in the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in premature infants. The study involved 102 preterm infants with perinatal hypoxic-ischemic CNS lesions, aged up to 1 month, born to mothers with a burdened obstetric history. The nitric oxide synthase system was studied in 71 infants depending on their gestational age and the severity of cerebral ischemia. It has been shown that eNOS and nNOS play a leading role in the development of cerebral ischemia. It was revealed that increased expression and activation of eNOS and nNOS directly depends on the gestational age of the infant, body weight at birth, morphofunctional maturity of organs and systems, and the degree of prematurity. The more pronounced the effect of hypoxia and ischemia, the more aggravated is the impairment of the ability of adequate function and structure of vascular endothelial cells of the brain and the function and structure of neurons, glial cells, regulation of cerebral blood flow. As a result, cerebral ischemia of varying severity develops, leading to serious consequences.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Асадова Тарана Ариф кызы, Кафедра Педиатрии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им. А.Алиева, Баку

E-mail: tarana.asadova.67@mail.ru