

ЛІТЕРАТУРА

1. Венгер Г. Е., Венгер Л. В., Кресюн Н. В. Эффективность новых технологий факохирургии катаракт различной этиологии // «Достижения та перспективи розвитку сучасної офтальмології»: Ювілейна наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 100-річчю кафедри та клініки очних хвороб: Тези доповідей. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. — С. 17-18.
2. Венгер Г. Ю., Ульянова Н. А. Сучасні особливості перебігу та лікування вікової катаракти // Збірник матеріалів Міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні питання геріатричної хірургії». — Тернопіль, 2004. — С. 58-59.
3. Полушин Г. С., Полушина Е. Г., Шеремет Н. Л. Классификация катаракт и возможность их терапевтического лечения // Рефракционная хирургия и офтальмология. — 2003. — Т. 3, № 2. — С. 37-42.
4. Сергиенко Н. М., Рубан А. Н. Роль факторов риска в динамике развития помутнений хрусталика у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Офтальмолог. журнал. — 2000. — № 5. — С. 39-43.
5. Багиров Н. А. Современные проблемы катарактогенеза // Там же. — № 6. — С. 98-102.
6. Мальцев Е. В., Багиров Н. А. Эпидемиология катаракт // Там же. — 2001. — № 6. — С. 45-49.
7. Пучківська Н. О. Актуальні питання патогенезу, діагностики та лікування сенильної катаракти // Журнал АМН України. — 1995. — Т. 1, № 2. — С. 245-254.
8. Мальцев Э. В., Павлюченко К. П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. — Одесса: Астропринт, 2002. — 448 с.
9. Харченко Н. В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки // Ліки України. — 2004. — № 3. — С. 14-18.

УДК 618.36-008.64-074:577.1

Г. В. Кожухар, канд. мед. наук

ВМІСТ ФАКТОРА 1 α , ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ ГІПОКСІЄЮ, БІЛКА bcl-2 І САТЕЛІТНИХ ІНДИКАТОРІВ ПРОЦЕСІВ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ СИГНАЛЬНОЇ ТРАНСДУКЦІЇ У ПЛАЦЕНТІ ЖІНОК ІЗ ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.36-008.64-074:577.1

А. В. Кожухарь

СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА 1 α , ИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОКСИЕЙ, БЕЛКА bcl-2 И САТЕЛЛИТНЫХ ИНДИКАТОРОВ ПРОЦЕССОВ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ В ПЛАЦЕНТЕ ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1), — гетеродимерный транскрипционный комплекс, который играет существенную роль в регуляции утилизации клетками кислорода и глюкозы и регулирует ангиогенез. Проведены исследования уровня HIF-1 α субъединицы и белка bcl-2 в плаценте женщин с задержкой внутриутробного развития плода. Содержание внутриклеточного железа оказалось достоверно сниженным, а 2-оксоглутарата — значительно повышенным. Активность PARP не изменялась, а активность протеинкиназы ASK1 и уровень фрагментации ДНК достоверно возросли. Сделан вывод об интенсификации процессов апоптоза и торможения пролиферации и клеточного роста в плацентарной ткани при синдроме ЗВУР плода.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития плода; гипоксия; фактор 1, индуцированный гипоксией; апоптоз; активные формы кислорода и азота.

UDC 618.36-008.64-074:577.1

G. V. Kozhukhar

HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 1 α , bcl-2 PROTEIN AND SATELLITE INDICATORS OF INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION PROCESSES IN HUMAN PLACENTA FROM INTRAUTERINE GROWTH RETARDED PREGNANCIES

Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

Hypoxia inducible factor (HIF-1) is a heterodimeric transcriptional complex that plays pivotal role in the regulation of cellular utilization of oxygen as well as glucose and is an essential regulator of angiogenesis. In the present work we report a significant decrease in the levels of HIF-1 α subunit as well as bcl-2 protein in human placenta from intrauterine growth retarded pregnancies. Respectively the amount of intracellular iron was decreased and 2-oxoglutarate concentration was significantly increased. Activity of poly-(ADP-ribose)-polymerase did not express any significant changes. Activity of apoptosis signal-regulating kinase 1 and internucleosomal DNA fragmentation were increased. Protein kinase C activity was decreased suggesting a cell growth deceleration. We assume the inhibition of cellular growth and stimulation of apoptotic cell death in human placenta upon intrauterine growth retardation.

Key words: intrauterine growth retardation, hypoxia, hypoxia inducible factor 1, apoptosis, reactive oxygen and nitrogen species.

Провідна роль плаценти у фізіології та патології складної біологічної системи «мати — плацента — плід» доведена численними дослідженнями останніх років. Її участь в інтеграції більшості обмінних процесів між організмами матері та плода зумовлюють інтерес дослідників до механізмів функціонування цього органа за умов норми та патології [1].

За даними ВООЗ, масу тіла при народженні вважають єдиним і найважливішим критерієм шансу дитини вижити і нормально розвиватися. Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) на сучасному етапі залишається однією з провідних причин перинатальної смертності, особливо серед недоношених дітей, асфіксії, меконіальної аспірації, порушень фізичного, неврологічного та розумового розвитку. Багатофакторність даної патології, неабиякі труднощі антенатальної діагностики та терапії синдрому визначають актуальність подальшого вивчення проблеми хронічної плацентарної недостатності, зокрема, молекулярних механізмів цієї патології [1].

Результати останніх досліджень свідчать про месенджерну роль активних форм кисню й азоту в реалізації ЗВУР плода, а саме в індукції апоптозу клітин [2]. Але досі практично не вивчено, які елементи внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції беруть участь у розвитку ЗВУР. Одним із досить важливих білків, що є необхідним для ангиогенезу ембріона, є фактор, що індукується гіпоксією (HIF-1). Стабілізація HIF-1 стимулюється антиапоптогенним білком bcl-2 [3–5]. Цей фактор складається з HIF-1 β субодиниці, яка експресується конститутивно, та з HIF-1 α субодиниці, експресія та стабілізація якої регулюється концентрацією кисню, оксидом азоту та факторами росту [3–7].

Як транскрипційний фактор HIF-1 контролює експресію більш ніж 40 генів-мішеней: VEGF (судинно-ендотеліального фактора росту), IGF2 (інсуліноподібного фактора росту 2), еритропоетину, транспортерів глюкози 1 та 3 (GLUT1, GLUT3), а також деяких ферментів гліколізу [3–7]. Тварини, які є нульовими мутантами за HIF-1 α , гинуть в ембріональному періоді внаслідок ангиогенних дефектів, спричинених нездатністю ембріонів створювати кровоносну сітку у відповідь на гіпоксію [5].

Стабільність HIF-1 α регулюється киснезалежною пролінгідроксилазою, яка модифікує залишки проліну у положеннях 402 та 564 у складі HIF-1 α . Ензиматична модифікація HIF-1 α потрібна для приєднання фактора-супресора пухлин — білка von Hippel-Lindau (pVHL), що є компонентом впізнавання для убіквітин-залежної E3 протеасоми, з подальшою протеолітичною деградацією HIF-1 α . Пролінгідроксилази містять негемінове залізо й використовують 2-оксоглутарат як акцептор гідроксильно-

го радикала, який утворюється під час реакції. В умовах гіпоксії кисень стає лімітуючим фактором для гідроксилювання проліну, що призводить до зменшення убіквітинізації та деградації HIF-1 α [7].

Метою цієї роботи було вивчення вмісту білків HIF-1 α та bcl-2 у плацентарній тканині жінок за умов ЗВУР плода. Також вивчали вміст заліза і 2-оксоглутарату як кофакторів пролінгідроксилаз, які негативно регулюють стабілізацію HIF-1 α , та маркерів апоптозу і проліферації клітин — протеїнкінази ASK1, що індукує апоптогенний MAP-кіназний каскад [8], полі-(ADP-рибоза)-полімерази (PARP, здійснює репарацію фрагментованої ДНК, розщеплюється каспазами в процесі апоптозу) й протеїнкінази С (PKC, активує мітоз клітин, є субстратом апоптогенної каспази 3, яка розщеплює її в процесі апоптозу), міжнуклеосомну фрагментацію ДНК. Крім того, визначали активність генераторів супероксиду й оксиду азоту — ксантиноксидази та синтази оксиду азоту (NOS), відповідно, контролюючи при цьому кількість модифікованих оксидом азоту тиолових груп у складі білків.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження була тканина плацент 9 жінок, які народили дітей зі ЗВУР, і 9 породілей з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (контрольна група). Постнатальним критерієм синдрому ЗВУР вважали масу тіла новонароджених нижче 10-го процентилю для даного гестаційного віку. Однією з умов включення вагітних до основної групи була відсутність проявів пізнього гестозу. Плаценти брали одразу ж (не пізніше 5 хв) після пологів чи кесаревого розтину. Із кожної плаценти з 4–5 котиледонів вирізали шматки тканини без макроскопічних змін (інфарктів, гематом, кальцифікатів) і зберігали їх у рідкому азоті. Для досліджень використовували гомогенати плацентарної тканини, що приготувляли відповідно до методичних вимог.

Вік жінок основної групи становив 19–32 роки, пологи — перші-другі, термін розродження — 37–40 тиж гестації; оперативне розродження проведено в 5 випадках. Маса новонароджених коливалася від 2250 до 2750 г. Випадків перинатальної смерті не було.

Контрольну групу склали 9 жінок віком 17–29 років із фізіологічним перебігом вагітності та пологів, які в терміні 38–40 тиж гестації народили здорових немовлят з нормальними антропометричними показниками.

Визначення білків HIF-1 α та bcl-2 [9]. Гомогенат, приготовлений на буфері (pH 7,5), що містив 0,05 М трису, 150 мМ хлориду натрію, 5 мМ ЕДТА, 0,5%-го детергенту NP-40 і 1 мМ

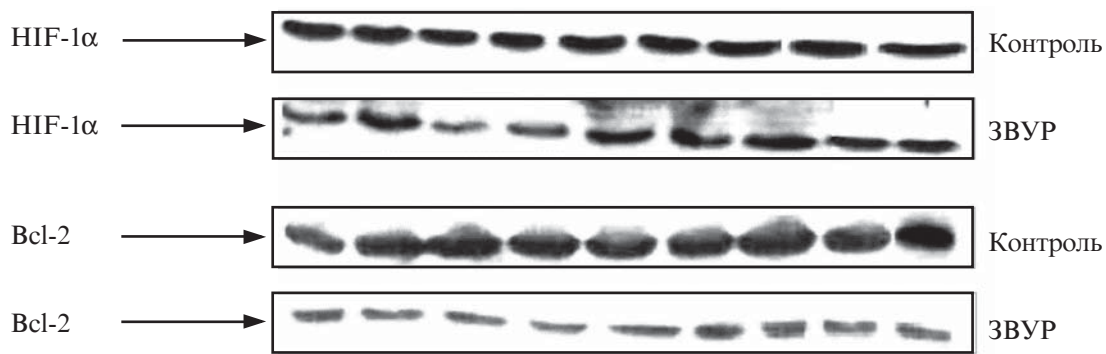


Рис. 1. Дані вестерн-блот аналізу, що демонструють вміст білків HIF-1 α та bcl-2 у плацентарній тканині жінок обстежуваних груп

феніл-метилсульфонілфлюориду (додавали перед вживанням), піддавали електрофорезу у 7,5%-му ПААГ і блотували на нітроцелюлозну мембрану, яку потім поміщали у розчин антитіл до HIF-1 α білка (фактор розведення становив 1:1000) чи bcl-2 на 60–90 хв, тричі відмивали твіновим трис-НСl-буфером та інкубували наступні 60–90 хв із вторинними антитілами. Після відмиття мембрани (тричі твіновим трис-НСl-буфером й одноразово 0,1 М К-фосфатним буфером, рН 7,5) її піддавали обробці 5 мл реагенту ECL протягом однієї хвилини для проявлення сигналу. Сигнал реєстрували контактним способом за допомогою фотопластинок (Sigma). Отриманий блот сканували та обробляли за допомогою програми Corel Draw.

Визначення активності протеїнкінази ASK1 [8]. Гомогенат готували на середовищному буфері. Центрифугували 30 хв при 20 000 g. До 2,7 мл реакційного буфера додавали 0,2 мл суспензії МВР та 0,1 мл гомогенату (лізату). Інкубували протягом 30 хв при 37 °С і знову центрифугували 10 хв при 20 000 g. Супернатант відкидали, а до осаду додавали 0,4 мл бідистильованої води та проводили реакцію Фоліна на фосфатні групи. Через 30 хв вимірювали екстинкцію на спектрофотометрі при 750 нм. Контрольна проба містила 0,2 мл суспензії МВР і 0,2 мл бідистильованої води. Її обробляли так само, як дослідну. Від екстинкції дослідної проби віднімали екстинкцію контролю та розраховували активність ферменту, яку виражали в одиницях оптичної густини на хвилину на 1 мг білка.

Визначення активності PARP проводили за методом [10], який базується на електрофоретичному відділенні полі-ADP-рибозильованих гістонових білків ядер, з подальшим кількісним визначенням полі-ADP-рибози в них. Активність PARP виражали у кількості (мкмоль) аденіну полі-ADP-рибози на 1 мг білка.

Активність протеїнкінази С визначали за методикою [10], що ґрунтується на зміні напрямку руху в агарозному гелі лужним пептидним субстратом нейрограніном після фосфорилування протеїнкіназою С (рухається до позитивно зарядженого електрода, внаслідок набуття

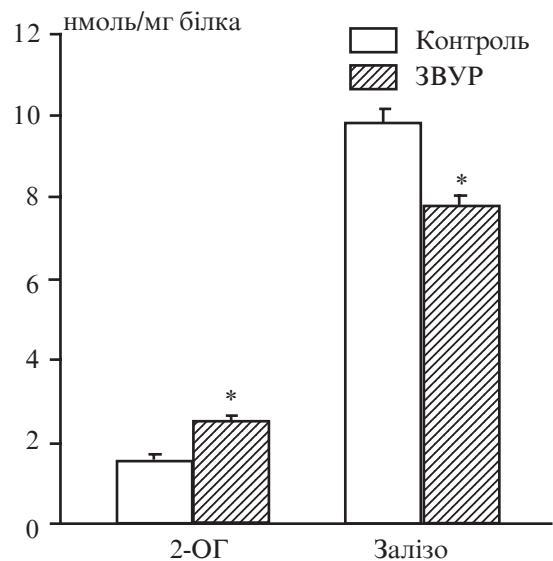


Рис. 2. Вміст 2-оксоглутарату (2-ОГ) і заліза у плацентарній тканині жінок обстежуваних груп

Примітка. * — розбіжності вірогідні порівняно з контролем.

кислих властивостей після фосфорилування). Активність РКС виражали у кількості нейрограніну (в одиницях екстинкції), фосфорилованого протягом 1 хв, на 1 мг білка.

Вміст заліза, 2-оксоглутарату та S-нітрозотіолів у складі білків визначали спектрофотометричними методами [11–14]. Фрагментацію ДНК оцінювали дифеніламіновим методом [15]. Активність ксантиноксидази та NO-синтази визначали, як описано в [16–17].

Статистичну обробку результатів досліджень і розбіжностей здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результат вважали вірогідним при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У гомогенатах плацент жінок зі ЗВУР плода рівень білка HIF-1 α виявився нижчим, ніж у жінок контрольної групи (рис. 1). Про це свідчать дані вестерн-блот аналізу кожного зразка. Цьому відповідало вірогідне зниження вмісту заліза та підвищення 2-оксоглутарату (рис. 2). Отже, підвищується рівень кофактора й акцеп-

Активність ASK 1, PARP, PKC і фрагментація ДНК у плацентарній тканині жінок обстежуваних груп, $M \pm m$, $n=9$

Група	Активність, од./хв на 1 мг білка			
	ASK 1	PARP	PKC	Фрагментація ДНК, %
Контроль	1,95±0,13	1,44±0,14	249,7±9,9	3,10±0,10
ЗВУР	2,58±0,18*	1,11±0,12	205,4±5,3*	3,59±0,11*

Примітка. У табл. 1, 2: * — розбіжності вірогідні порівняно з контролем.

Таблиця 2

Активність ксантинооксидази, NOS та вміст S-нітрозотіолів у плацентарній тканині жінок обстежуваних груп, $M \pm m$, $n=9$

Група	Активність, нмоль/хв на 1 мг білка		
	Ксантинооксидаза	NOS	S-нітрозотіоли
Контроль	2,18±0,09	0,55±0,03	19,42±0,58
ЗВУР	1,33±0,13*	0,43±0,02*	16,27±0,34*

тора пролінгідроксилаз, що індуюють протеолітичну деградацію білка HIF-1 α . З другого боку, знижується вміст заліза, яке у негеміновому вигляді входить до складу пролінгідроксилаз. Але в даному випадку, скоріше за все, це не відіграє важливої ролі, оскільки такий рівень зниження кількості заліза здатний спричинити лише дефіцит феропротеїнів мітохондрій, таких як цитохроми *a*, *b* і *c*. Це призводить, головним чином, до дисфункції мітохондрій та може бути однією з причин апоптотичної загибелі клітин, за якої спостерігається деградація білка HIF-1 α .

Активність протеїнкінази ASK1 у плацентах жінок основної групи виявилася вірогідно підвищеною (табл. 1), що свідчить про індукцію MAP-кіназного апоптогенного каскаду при ЗВУР плода. Цьому відповідало незначне зниження активності PARP і вірогідне підвищення фрагментації ДНК. Тим же часом рівень білка bcl-2 (одного з основних факторів системи антиапоптозного захисту) в плацентарній тканині жінок основної групи, за даними вестерн-блот аналізу (див. рис. 1), виявився зниженим. Отримані дані дозволяють говорити, що ЗВУР плода супроводжується інтенсифікацією процесів апоптозу з деградацією білка bcl-2.

Активність PKC у плацентах основної групи виявилася вірогідно нижчою порівняно з контролем, що на фоні зниження активності PARP і підвищення рівня фрагментованої ДНК свідчить про зменшення активності ферменту, яке характеризується апоптотичною природою. Інгибування ферментів групи PKC характеризується різноманітними ефектами, але завжди призводить до сповільнення клітинного поділу [18]. Отже, зниження активності PKC можна розглядати як показник сповільнення проліфе-

ративних процесів у плацентарній тканині при ЗВУР плода.

Активності ксантинооксидази та синтази оксиду азоту в плаценті жінок зі ЗВУР плода були вірогідно зниженими. Цьому відповідало зниження вмісту S-нітрозотіолів у складі білків (табл. 2). Це свідчить про зменшення пулів активних форм кисню та азоту, що утворюються за участі даних ферментних систем і виконують роль вторинних месенджерів, які регулюють процеси росту й загибелі клітин.

Останнім часом накопичено велику кількість даних щодо кисень-незалежних шляхів регуляції активності HIF-1 α [4]. І оксид азоту, і активні форми кисню залучені в ці механізми регуляції. Зокрема, оксид азоту за умов нормоксії здатний пригнічувати активність пролінгідроксилаз, отже, запобігати протеолітичній деградації білка HIF-1 α [19]. Зниження активності досліджених ферментних систем може бути однією з причин зменшення акумуляції HIF-1 α в плацентарній тканині при ЗВУР плода.

Загальна роль, яку відіграє HIF-1 α , полягає у клітинній адаптації до гіпоксії шляхом підвищення доставки кисню, зниження його витрат та регуляції метаболічної активності клітин [6]. Виявлені нами низькі рівні HIF-1 α при ЗВУР плода можна вважати маркером плацентарної дисфункції/деадаптації.

Висновки

ЗВУР плода супроводжується порушенням активності ферментних систем, зменшенням акумуляції білка HIF-1 α в плацентарній тканині, дисбалансом процесів проліферації й апоптозу з перевагою останніх. Виявлені зміни можуть бути основою формування плацентарної дисфункції та суттєво впливати на внутрішньоутробний розвиток плода.

ЛІТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е., Смалько П. Я. Биохимия плацентарной недостаточности. — М.: РУДН, 2001. — 274 с.
2. Protein S-nitrosylation: purview and parameters / D. T. Hess, A. Matsumoto, S.-O. Kim et al. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. — 2005. — Vol. 6. — P. 150-166.
3. Semenza G. L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor // Genes Dev. — 2000. — Vol. 14. — P. 1983-1991.

4. *Zhong H., Simons J. W.* Activation of hypoxia-inducible factor 1 α by oxygen independent pathways // *Experim. Oncol.* — 2001. — Vol. 23. — P. 88-96.
5. *Crews S. T., Chen-Ming Fan.* Remembrance of things PAS: regulation of development by bHLH-PAS proteins // *Curr. Opin. in Genetics & Development.* — 1999. — Vol. 9, N 5. — P. 580-587.
6. *Caniggia I., Winter J. L.* Hypoxia Inducible Factor-1: Oxygen Regulation of Trophoblast Differentiation in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies — A Review // *Placenta.* — 2002. — Vol. 23, suppl. A. — P. 47-57.
7. *Asparagine* hydroxylation of the HIF transactivation domain: a hypoxic switch / D. Lando, D. J. Peet, D. A. Whelan et al. // *Science.* — 2002. — Vol. 295. — P. 858-861.
8. *Sumbayev V. V., Yasinska I. M.* Regulation of MAP Kinase Dependent Apoptotic Pathway: Implication of Reactive Oxygen and Nitrogen Species // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2005. — Vol. 436. — P. 406-412.
9. *HIF-1 α* protein as a target for S-nitrosation / V. V. Sumbayev, A. Budde, J. Zhou, B. Bruene // *FEBS Lett.* — 2003. — Vol. 535. — P. 106-112.
10. Сумбаев В. В., Ясинская И. М. Активность поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы и протеинкиназы С в клетках рака гортани человека Her-2 при обработке гамма-интерфероном и аллопуринолом // *Эксп. онкол.* — 2001. — Т. 23, № 4. — С. 294-296.
11. *Graner C. A., Peres R. F.* Colorimetric determination of serum iron by the 1,10-phenantroline method // *Rev. Bras. Pesqui Med. Biol.* — 1973. — Vol. 6. — P. 245-248.
12. *Goldberg N. D., Passonneau J. V., Lowry O.* Effects of changes in Brain Metabolism on the level of citric acid cycle // *J. Biol. Chem.* — 1966. — Vol. 241. — P. 3997-4003.
13. *Muro-Pastor M. I., Reyes J. C., Florencio F. J.* Cyanobacteria perceive nitrogen status by sensing intracellular 2-oxoglutarate levels // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 38320-38328.
14. *Convenient* colorimetric and fluorometric assays for S-nitrosothiols / J. A. Cook, S. Y. Kim, D. Teague et al. // *Anal. Biochem.* — 1996. — Vol. 238. — P. 150-158.
15. *Sumbayev V. V., Sandau K. B., Brune B.* Mesangial cells but not hepatocytes are protected against NO/O₂⁻ cogeneration: mechanistic considerations // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 444. — P. 1-11.
16. Сумбаев В. В., Розанов А. Я. Влияние кофеина на активность ксантиноксидазы // *Укр. биохим. журнал.* — 1997. — Т. 69, № 5-6. — С. 196-200.
17. *Analysis* of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski et al. // *Anal. Biochem.* — 1982. — Vol. 126. — P. 131-138.
18. *Schnaper H. W.* Signal transduction through protein kinase C // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 254-258.
19. *Nitric oxide* impairs normoxic degradation of HIF-1 α by inhibition of prolyl hydroxylases / E. Metzzen, J. Zhou, W. Jelkmann et al. // *Mol. Biol. Cell.* — 2003. — Vol. 14, N 8. — P. 3470-3481.

УДК 618.531-08:615.356

Ю. П. Харченко, д-р мед. наук, проф., Н. В. Домбровская,
Е. И. Драгомирецкая, Е. А. Кулешова

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Детская городская больница № 1 им. акад. Б. Я. Резника, Одесса, Украина

УДК 618.531-08:615.356

Ю. П. Харченко, Н. В. Домбровська, О. І. Драгомирецька, О. А. Кулешова
КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ДІТЕЙ
З ПЕРЕНЕСЕНИМ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГІПОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ
ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Дитяча міська лікарня № 1 ім. акад. Б. Я. Резника, Одеса, Україна

Робота присвячена кількісній оцінці ефективності проведеного диференційованого лікування наслідків перинатального гіпоксичного ураження ЦНС на основі клінічних проявів і стану біоелектрогенезу. Отримані дані, з огляду на патогенетичні зміни ураження ЦНС, підтвердили, що застосування мілдронату спричинює поліпшення нейрометаболического забезпечення головного мозку.

Ключові слова: діти, мілдронат, гіпоксія.

UDC 618.531-08:615.356

Yu. P. Kharchenko, N. V. Dombrovskaya, Ye. I. Dragomiretskaya, Ye. A. Kuleshova
THE QUANTITATIVE EVALUATION OF METABOLIC THERAPY EFFICIENCY
IN CHILDREN WITH PERINATAL CNS HYPOXIA

The Children's Hospital N1 named after the academician B. Ya Reznick, Odessa, Ukraine

The paper presents the quantitative evaluation of treatment of CNS perinatal hypoxia consequences, based on clinical features and cerebral bioelectrogenesis status. The obtained data proved that Mildronat using leads to improvement of brain metabolic supply.

Key words: children, Mildronat, hypoxia.