

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИТОВ НА СОСТОЯНИЕ
МОДЕЛЬНЫХ ПРООКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ

Валерий Васильевич Семенов¹, Ирина Анатольевна Пахалина^{1,2}

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»,
¹кафедра медицинской биологии и генетики, ²кафедра неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: nevrolog@kgmu.kcn.ru

Реферат. Исследованы две альтернативные стороны биологической активности аминоспиртов — этаноламина и фосфоэтанолламина, их способности усиливать (прооксидантная активность) и подавлять (антиоксидантная активность) липидную перекисидацию и генерацию активных форм кислорода в модельных радикалообразующих системах.

Ключевые слова: этаноламин, фосфоэтанолламин, нестабильность генома, патология нервной системы, свободно-радикальное окисление, модельные радикал-генерирующие системы, мутагены, гипоксия.

КАЙБЕР МЕТАБОЛИТЛАРНЫ• МОДЕЛЬЛЕ
ПРООКСИДАНТ СИСТЕМАЛАР ТОРЫШЫНА Т•ЭСИРЕ

Валерий Васильевич Семенов,
Ирина Анатольевна Пахалина

Казан дәүләт медицина университеты, медицина
биологиясе һәм генетикасы кафедрасы, неврология,
нейрохирургия һәм медицина генетикасы кафедрасы,
420012, Казан ш.һ.ре, Бултеров урамы, 49,
e-mail: nevrolog@kgmu.kcn.ru

Этаноламин һәм фосфоэтанолламинны• биологик
активлыгыны• ике альтернатив ягы, аларны•
модельл•штерүче радикал ясау системаларында кислородны•
актив формаларындагы липидлы перекисидация һәм
генерацияне көчәйтү һәм киметү сәлтл•ре өйр•нел•.

Төп төшенчәл•р: этаноламин, фосфоэтанолламин,
геномны• тотрыксызлыгы, нерв системасы патологиясе,
ирекле-радикаль оксидлашу, модельл•штерүче радикал-
генерирлаучы системалар, мутагеннар, гипоксия.

INFLUENCE OF SOME METABOLITES ON STATE OF
MODEL PRO-OXIDANT SYSTEMS

Valery Vasiljevich Semenov¹, Irina Anatoljevna Pakhalina^{1,2}

«Kazan State Medical Academy of the Russian Health
Ministry», ¹chair of medical biology and genetics, ²chair of
neurology, neurosurgery and medical genetics, 420012,
Kazan, Butlerov street, 49, e-mail: nevrolog@kgmu.kcn.ru

There were examined two alternative sides of biological
activity of amiospirits— ethanalamine and phosphoethanolamine,
and their abilities to increase (pro-oxidant activity) and inhibit
(antioxidant activity) lipid peroxidation and generation of active
forms of oxygen in model radical-forming systems.

Key words: ethanalamine, phosphoethanolamine, genome
instability, nervous system pathology, free-radical oxidation,
model radical-generating systems, mutagens, hypoxia.

Определяющим звеном эндогенеза многих повреждений головного мозга является гипоксия, исходы которой реализуются в фенотипе от минимальных мозговых дисфункций до грубых двигательных и интеллектуальных расстройств [2, 3, 5, 6, 10, 12, 15, 16, 17]. На молекулярном уровне наиболее существенным звеном гипоксии является «метаболическая катастрофа», формирующаяся триадой пусковых механизмов — ацидозом, накоплением в тканях свободных радикалов, аминокислот (глутамата, аспартата, таурина), аминоспиртов (фосфоэтанолламина — ФЭА, этаноламина — ЭА) и др. [4]. Накопление аминоспиртов связывают с деструкцией нейрональных и нейроглиальных цитомембран и миелиновых оболочек, в которых фосфатидилэтанолламина составляют примерно 25% всего содержания фосфолипидов. Далеко не последнюю роль в повышении пула ФЭА и ЭА в организме играют нарушения ферментативного обеспечения различных систем биосинтеза фосфолипидов (фосфолипаз, этаноламин-киназ, фосфометилтрансферазами и др.) [6], которые часто сопровождаются тяжёлыми мозговыми расстройствами (например, энцефалопатия при этаноламинозе). Недавно был обнаружен особый вид поражения тканей — кальцифицирующий мембранолиз, при котором избирательно разрушаются кислые фосфолипиды наружных клеточных мембран, что приводит к высвобождению азотистых компонентов фосфолипидов (серина, этаноламина и фосфоэтанолламина) [12].

В настоящее время складывается понимание основных патогенетических звеньев при гипоксии головного мозга инициированной процессами ацидоза и свободно-радикальным окислением [1, 2, 8, 11, 13]. Всё большее признание находят глутаматная гипотеза повреждения нейронов при

ишемии/аноксии мозга и механизмы её реализации через гиперстимуляцию глутаматных рецепторов и каскадов внутриклеточных реакций [14]. Что касается накопления ЭА и ФЭА в мозговой ткани, то в силу различных причин пока не найдено убедительных доказательств негативного влияния этого феномена на головной мозг. В такой ситуации разумным становится изучение нейротоксических свойств этих соединений в простейших модельных системах, имитирующих элементы метаболизма клеток и тканей головного мозга. Такой подход даёт возможность, с одной стороны, выяснить элементарную биологическую активность соединения, которая стала бы отправной точкой в дальнейших исследованиях, а с другой — на основании полученных данных наметить стратегически наиболее перспективные направления в дальнейших неврологических исследованиях аминоспиртов.

Основываясь на классических моделях патофизиологии [7] и токсикологии [8], мы можем предположить, что участие ЭА и ФЭА в развитии заболеваний нервной системы осуществляется по многим каналам. К одному из них можно отнести прямое токсическое воздействие аминоспиртов на структуры головного мозга в результате наличия у соединений собственной нейротоксичности, к другому — не прямое, косвенное токсическое воздействие, когда соединения активируют в клетке токсигенерирующие метаболические процессы, в результате которых образуются вторичные токсические интермедиаты, инициирующие повреждение нервной ткани. К таким системам можно отнести некоторые радикалгенерирующие метаболические циклы, располагающиеся в мембранах и различных цитоплазматических компартментах нейроглиальных и нейрональных клетках. В качестве интермедиата у них функционирует активная форма кислорода (АФК) и другие свободные радикалы. А поскольку показано, что свободно-радикальные процессы в «метаболической катастрофе» при гипоксии являются приоритетными [1, 2, 3, 13, 16], то это и стало основанием для изучения способности ЭА и ФЭА в модельных ферментативных и химических системах модифицировать генерацию биологически наиболее значимых радикалов кислорода — супероксид-анион радикала, оксид азота и метаболитов-радикалов цепи перекисного окисления липидов.

В качестве химических и ферментативных моделей использовали системы, генерирующие перекисное окисление липидов — ПЛ (система *желточные липопротеины + FeSO₄*), супероксидный анион-радикал (система *ксантин-ксантиноксидаза*) и монооксид азота (*система соединений SIN-1 и PTIO*). Следует отметить, что в нормальных условиях содержание одного и того же вещества (метаболита или ксенобиотика) в различных тканях и компартментах клеток зависит от большого числа факторов и может различаться в десятки и сотни раз в сторону как уменьшения, так и увеличения [8]. Это создаёт определённые трудности не только в обоснованном подборе рабочих концентраций исследуемых соединений, но и в интерпретации полученных данных. В нашем проекте опытные концентрации ЭА и ФЭА подбирались таким образом, чтобы диапазон их значений перекрывал величину, соответствующую содержанию этаноламина в крови детей ($\approx 5,7$ мМ), а верхние и нижние пределы рабочих концентраций были ниже и выше этой величины (0,0001—10,0 мМ).

1. *Определение антиоксидантной активности (АОА)*. Перекисное окисление желточных липопротеидов во всех пробирках инициировали добавлением FeSO₄. В системе использовались липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Использование этих классов липопротеидов продиктовано установленным фактом существенного повышения их содержания в крови больных при цереброваскулярной патологии [10].

После инкубации в смесь вносили 500 мкл 20% тетрахлоруксусной кислоты и 100 мкл 10⁻² М ионола. Образцы центрифугировали, а затем приливали 0,5% 2-тиобарбитуровой кислоты. Светопоглощение (А) образцов оценивали при 532 нм. Результаты рассчитывали по формуле:

$$АОА, \% = \frac{A_k - A_{on}}{A_k} \times 100\%,$$

где $A_k - A_{532}$ в контрольном образце, $A_{on} - A_{532}$ в опытном (содержащем исследуемый препарат).

2. *Супероксиддисмутазную (SOD) активность препаратов* — способность взаимодействовать с супероксидным анион-радикалом — оценивали методом люцигенин-активированной хемилюминесценции в реакции ксантина с ксантиноксидазой. Реакцию запускали добавлением 25 мкМ ксантина и измеряли уровень хемилюминесценции

в контрольной пробе. В опытные пробы вносили известные концентрации препаратов. Измерения проводили в режиме контроля при перемешивании.

3. *Взаимодействие препаратов с монооксидом азота* оценивали методом, основанным на специфическом взаимодействии монооксида азота и спиновой метки РТЮ, обладающей известным ЭПР-спектром. Источником монооксида азота служит соединение SIN-1, генерирующее его с постоянной скоростью. Продуктом взаимодействия является РТ. Это приводит к появлению дополнительных пиков в ЭПР-спектре. Количественное определение монооксида азота производится путем вычисления относительной высоты образовавшихся пиков. Регистрацию спектров ЭПР производили на спектрометре LFR-30 Free Radical Analyzer (JEOL, Tokyo, Japan).

Сделаем акцент на двух методологически значимых аспектах. Во-первых, взятые для исследования препараты изучали в основном в одинаковом диапазоне миллимолярных концентраций (0,0001—10,0 мМ). Это определялось необходимостью сравнить полученные данные при оценке биологических свойств химически неоднородных соединений в серии модельных систем. Во-вторых, при оценке радикалгенерирующей способности препаратов в рабочий диапазон концентраций вошли только те, в которых аминоспирты не обладали собственным оптическим, люминесцентным или ЭПР-спектром. Понятно, что в противном случае собственный высокий фон исказил бы полученные данные.

Регистрацию спектров для каждой исследованной концентрации производили не менее трёх раз. Повторность опыта для исследуемого соединения была двукратной. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента и непараметрического *t*-критерия Манна—Уитни (Гланц С., 1998).

Влияние этаноламина и фосфоэтаноламина на уровень липидной пероксидации

Наиболее высокую способность активировать ПОЛ ЭА проявил в концентрациях 100; 10 и 0,1 мМ. Однако интенсификация ПОЛ была невысокой (9,3—9,7%) и ни в одном случае достоверно не превышала контрольных значений. Зависимость эффекта ЭА от концентрации выявлено не было. Аналогичные результаты были получены при исследовании активирующей способности ЭФА: соединение в различных

концентрациях повышало интенсивность ПОЛ в диапазоне 2,0—5,3%, но и в этом случае превышение оказалось недостоверным ($p > 0,05$), а его уровень не зависел от величины концентрации аминоспирта в рабочей смеси.

Всё изложенное в совокупности свидетельствует об отсутствии у ЭА и ФЭА способности значимо модифицировать пероксидацию ЛПНП и ЛПОНП (табл. 1).

Таблица 1

Интенсивность светопоглощения комплекса с ТБК и расчётный уровень липидной пероксидации при добавлении в систему этаноламина и фосфоэтаноламина

Концентрация вещества, мМ	Интенсивность светопоглощения при $\lambda=532$ нм (A_{on})		Уровень липидной пероксидации, %	
	ЭА	ФЭА	ЭА	ФЭА
0 (контроль)	0,388 (A_k)	0,388 (A_k)	100,0	100,0
100	0,411	0,393	109,3*	102,0*
10	0,410	0,401	108,9*	105,3*
0,1	0,412	0,391	109,7*	101,2*
0,01	0,403	0,398	106,1*	104,0*
0,001	0,404	0,396	106,5*	103,2*

* Разница с контролем недостоверна ($p > 0,05$).

Изучение супероксиддисмутазной (SOD)-активности препаратов

В модельных экспериментах источником ошибок (за счёт высокого фона) может быть собственная хемилюминесценция используемых соединений. Поэтому в предварительных исследованиях для подбора нейтральных рабочих концентраций определялась люминесценция самих препаратов с учётом их различного содержания в растворе.

1. Определение собственной (SOD)-активности ЭА и ФЭА.

Замеры собственной хемилюминесценции ЭА и ФЭА в диапазоне концентраций от 0,0001 до 20 мМ показали, что их интенсивность практически не отличалась от контроля. И только в концентрации 20 мМ интенсивность свечения незначительно увеличилась: при отсутствии ЭА и ФЭА интенсивность поглощения составляла 0,016, а при концентрации ЭА и ФЭА в растворе, равной 20 мМ, этот параметр достиг значений соответственно 0,024 и 0,020 ($p < 0,001$). Это послужило основанием для дальнейшего изучения препаратов в диапазоне, верхний предел которого был ниже 20 мМ.

2. Определение (SOD)-активности препаратов в модельной системе.

Скрининг СОД-активности ЭА производился в диапазоне концентраций от 0,0001 до 10 мМ с разницей между рабочими концентрациями — в период (рис.1). При таком подходе было обнаружено, что в системе *ксантин-ксантиноксидаза* ЭА в концентрациях 0,0001; 0,001; 0,01; 0,1; 1,0 мМ практически не влиял на образование супероксида ($p > 0,05$). При действии ЭА на систему КС–КСО в концентрации 10 мМ отмечено достоверное высокое образование супероксида (3,36; $p < 0,001$).

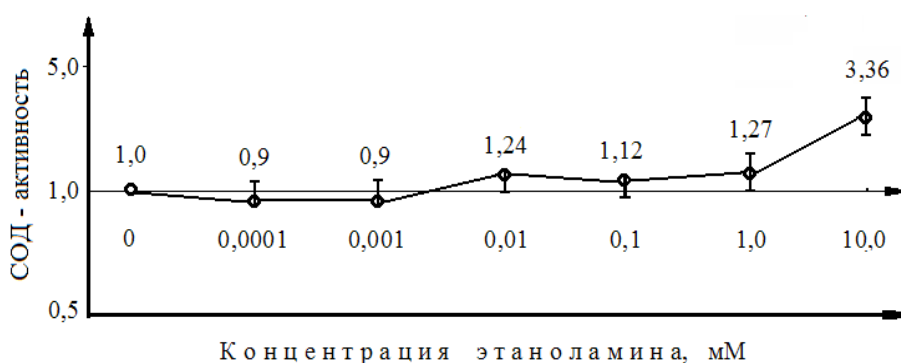


Рис.1. Влияние этаноламина на образование супероксид-анион радикала в системе *ксантин-ксантиноксидаза*.

Для более точного определения эффективных концентраций мы повторили опыт, взяв за рабочий диапазон концентрации ЭА от 2,5 до 15 мМ с разницей между соседними концентрациями в 2,5 мМ. Выбор такого диапазона рабочих концентраций препарата обосновывался результатами предварительных опытов, в которых обнаружено, что препараты в концентрации ниже 2,5 мМ не вызывали достоверного изменения хемилюминесценции, а выше 15 мМ способны генерировать собственную хемилюминесценцию.

Результаты опыта (табл. 2) показали, что ЭА в концентрации 2,5 мМ индуцировал интенсивность свечения, практически не отличающуюся от контроля ($td=0,92$). Однако при увеличении рабочей концентрации в 2 раза (5,0 мМ) уровень хемилюминесценции существенно возрастал и достоверно отличался от контроля.

Что касается ФЭА, то проведённые аналогичные скрининговые исследования не выявили его влияния на образование супероксид-анион радикала в системе (табл. 3).

Проведённые исследования однозначно показали способность ЭА в определённых

Таблица 2

Величина хемилюминесцентного ответа в системе КС–КСО–люцигенин при добавлении этаноламина

Концентрация ЭА, мМ	Хемилюминесцентное свечение системы, мВ		Увеличение (в число раз)
	M±m	td	
0 (контроль)	2,46±0,1	-	1
2,5	2,77±0,32	0,92	1,1
5,0	3,17±0,25	2,63	1,3
7,5	3,77±0,25	4,86	1,5
10,0	4,73±0,32	6,77	1,9
12,5	6,73±1,05	4,04	2,7
15	8,25±0,49	11,57	3,4

Таблица 3

Скрининг СОД-активности фосфоэтаноламина

Конечная концентрация препарата в пробе, мМ	Хемилюминесцентное свечение системы, мВ		Процент к контролю
	M±m	td	
0,00001	1,41	-	97
0,0001	1,32	-	91
0,001	1,45	-	91
0,01	1,34	-	92
0,1	1,55±0,18	0,41	101
10	1,63±0,07	1,03	112
0 (контроль)	1,45±0,16	-	100

концентрациях усиливать генерацию супероксидного анион радикала в ксантин-ксантиноксидазной системе. При этом необходимо выделить два момента. Во-первых, супероксид-генерирующая активность ЭА начинается с концентрации 5,0 мМ, которая практически эквивалентна его содержанию в плазме крови (5,7 мМ). И, во-вторых, с увеличением активных концентраций зависимо повышается эффект соединения, что свидетельствует не о случайности явления, а о наличии определённых причинно-

следственных отношений между двумя изучаемыми параметрами. ФЭА такой способностью не обладает. Возможно, группа, содержащая фосфор в молекуле ФЭА, существенно модифицирует его свойства активатора ксантинооксидазы.

Изучение влияния препаратов на образование монооксид азота (NO[•])

Как и в предыдущем исследовании, вначале определяли способность самих препаратов индуцировать аналогичные NO[•] ЭПР-спектры, затем оценили влияние препарата в нейтральных концентрациях на генерацию NO[•] в системе РТЮ–SIN-1.

1. Определение собственной ЭПР-активности препаратов.

Как показали опыты, ЭА и ФЭА в исследованном диапазоне концентраций (0,0001—10,0 мМ) не изменяли ЭПР-спектр РТЮ, поэтому результаты опытов данного раздела мы не приводим.

2. Оценка влияния препаратов на продукцию NO[•] в системе РТЮ–SIN-1.

При изучении влияния исследуемых препаратов на образование монооксида азота обнаружено, что в диапазоне концентраций 0,001—1 мМ этаноламин не влиял на продукцию NO[•] в системе РТЮ–SIN-1 (рис.2). При увеличении в системе концентраций до 1,25—10 мМ наблюдали дозозависимое усиление скорости реакции образования РТІ в присутствии SIN-1. Значимое увеличение образования оксида азота в системе началось с содержания ЭА, равного 3,75 мМ. Причём при увеличении активной концентрации 5 мМ в 2 раза, интенсивность выхода монооксида азота возросла в 2,8 раза.

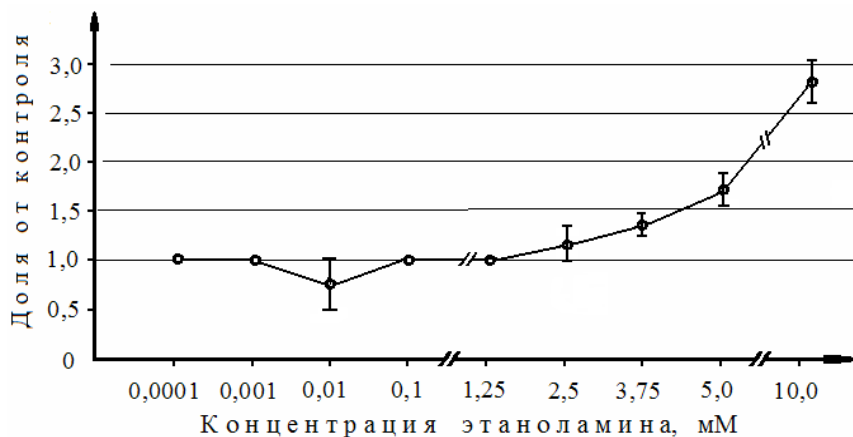


Рис. 2. Влияние этаноламина в зависимости от концентрации на образование NO[•] в системе РТЮ–SIN-1.

На графике отчетливо просматривается дозозависимая закономерность выхода монооксида азота при воздействии на систему ЭА.

ФЭА напротив снижал скорость реакции образования РТІ из РТЮ в присутствии SIN-1 в диапазоне концентраций 0,05—10 мМ. Однако этот эффект не зависел от дозы препарата (табл. 4), поэтому констатировать наличие у ФЭА антиоксидантной активности не представляется возможным.

Таблица 4

Влияние фосфозаноламина в зависимости от концентрации на образование NO[•] в системе РТЮ–SIN-1

Концентрация ФЭА, мМ	Процент к контролю
10	70
5	70
1	70*
0,5	80*
0,1	80*
0,05	70
0,01	100
0,005	100
0 (контроль)	100

* Разница по сравнению с контролем не достоверна ($p > 0,05$).

Из двух исследованных соединений наибольшей радикалстимулирующей способностью обладал ЭА — он усиливал образование супероксида и оксид азота в ферментативных и химических модельных системах. Интенсивность перекисного окисления липидов в присутствии обоих соединений не изменялась. Разумеется, экстраполировать полученные данные на поведение ЭА и ФЭА в таких сложных системах, как клетка или ткани головного мозга, не

представляется возможным — слишком разные иерархические уровни организации. Однако радикалстимулирующая активность ЭА позволяет утверждать перспективность его дальнейших исследований в этом направлении. Причём новые протоколы исследований должны быть максимально сближены с ситуацией, в которой находится нервная ткань в первые моменты накопления в ней ЭА, когда избыток Ca^{2+} стимулирует ферментативное расщепление значительной части (примерно 20%) фосфатидилэтаноламинов наружной мембраны нейрона с параллельно распространяющейся глутаматной эксайтотоксичностью в условиях лактат-ацидоза [3, 5, 6, 18, 19]. С этих позиций интерес представляют исследования АФК-стимулирующей способности ЭА в условиях лактат-ацидоза, где в качестве радикалгенерирующих систем выступают модели микроглиальных клеток — фагоциты крови человека, реакция Фентона и Габера—Вейсса, существенно усиливающая генерацию АФК при лактат-ацидозе и, наконец, NMDA-зависимая генерация АФК и т.д. Нарастание внутриклеточного уровня Ca^{2+} в сочетании с повышением диацилглицерола изменяет активность практически всех внутриклеточных ферментов, в том числе модифицирующих аминокислоты. В этих условиях расщепления ЭА (этанол-аминокислот-лиазой) до генетически активных ацетальдегида и аммиака поднимает вопрос о параллельном развитии второго механизма повреждения клеток головного мозга — формирования у них нестабильности генома [9].

Что касается непосредственно механизмов генерации радикалов в исследованных системах, то можно предположить, что стимулирующий эффект в системе *ксантин-ксантиноксидаза* связан с реакцией ЭА с ионами железа, входящими в активный центр фермента. Так, в литературе имеются сведения о том, что железосодержащие СОД из *E. coli* активируются первичными аминами. Предполагают, что амины участвуют в переносе протонов в реакциях металлсодержащих ферментов, в первую очередь СОД [10, 18]. Возможно, и в реакциях с ксантиноксидазой, как и в реакциях с СОД, ЭА выступает в качестве донора протонов.

В понимании NO^{\bullet} -стимулирующей способности необходимо учитывать, что ЭА и ФЭА являются полярными растворителями. В этих условиях может увеличиться скорость взаимодействия супероксида с люцигенином или NO с РГЮ, что может повлиять на показатели, характеризующие их образование в модельных системах. Такая неопределённость в интерпретации данных в любом случае требует постановки новых опытов и получения более значимых результатов не только в модельных системах, но и на уровне целого организма.

Отсутствие влияния на процессы липидной перекисидации исследованных аминокислот, возможно, связано с эволюционно детерминированными механизмами, установившими высокую планку надёжности клеточного метаболизма, в том числе фосфолипидной композиции мембран. В этой ситуации ЭА и ФЭА, являясь структурными элементами фосфолипидов, не будут нести свойства активных реагентов, стимулирующих деструктивные свободнорадикальные процессы в мембране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумова, Ю.В. Свободнорадикальное окисление при атеросклерозе как патогенный фактор / Ю.В. Абакумова, Н.А. Ардаматский // Вестник новых медицинских технологий. — 2000. — Т. 7. — С. 66—71.
2. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг // Соровский образовательный журнал. — 2001. — Т.7, №4. — С. 21—28.
3. Бойко, А.Н. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / А.Н. Бойко, Т.В. Сидоренко, А.А. Кабанов: Мат. симпозиума «Комплексное лечение больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения». — М., 2005. — С. 3—6.
4. Барашнёв, Ю. И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнёв. — М.: Триада-Х, 2001. — 640 с.
5. Гайнетдинова, Д.Д. Клинико-экспериментальный анализ дестабилизации генома у больных детским церебральным параличом (феноменология, механизмы и коррекция): Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — Казань, 2006. — 42 с.
6. Кленова, Н.А. Биохимия патологических состояний. Федеральное агентство по образованию. — Самара: Изд-во «Самарский университет», 2006. — 216 с.
7. Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский — М.: Медицина, 2001. — 632 с.
8. Куценко, С.А. Основы тиоксикологии. — СПб: Фолиант, 2004. — 718 с.

9. Семёнов, В.В. Нестабильность генома при патологических состояниях не наследственного генеза / В.В. Семёнов, Е.С. Кошпаева, В.И. Погорельцев // Сб.: Естественные и гуманитарные науки. Современный мир, природа и человек. — Томск, 2007. — Т.4, №2. — С. 87—88.

10. Сидорович, Э.К. Особенности нарушения липидного обмена у больных ишемическими нарушениями мозгового кровообращения при атеросклерозе экстра- и интракраниальных артерий / Э.К. Сидорович, Е.Г. Оганова, А.В. Тюлева, Л.М. Гуль // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сб. научн. тр. Вып.11 [под ред. С.А.Лихачева]. — Минск: Тонпик, 2008. — 296 с.

11. Соловьева, Э.Ю. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения и антиоксидантной терапии в лечении хронической ишемии мозга / Э.Ю. Соловьева, О.П. Миронина, О.А. Баранова, Э.М. Бикман и др. // Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева. — 2009. — Т. XLI, № 2. — С. 59—65.

12. Юрьева, Э.А. Важнейшие итоги и перспективы исследований в области клинической биохимии детского возраста / Э.А. Юрьева, А.А. Ананенко, Н.В. Алексеева // Российский вестн. перинатол. и педиатр. — 1998. — №1. — С. 66—69.

13. Buhimschi, I.A. Beneficial impact of term labor: Nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus / I.A. Buhimschi, C.S. Buhimschi, M. Pupkin, C.P. Weiner // Am. J. Obstet Gynecol. — 2003. — Vol. 189, №1. — P.181—188.

14. Ellis, R.E. Mechanisms and functions of cell death / R.E. Ellis, J.Y. Yuan, H.R. Horvitz // Ann. Rev. Cell. Biol. — 1991. — Vol. 37. — P. 663—667.

15. Finer, N.N. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: peripheral factors and outcome / N.N. Finer, C.M. Robertson, R.T. Richards, L.G. Pinnell, K.L. Peters // J. Pediatrics. — 1981. — Vol. 98. — P. 112—117.

16. Grant, A. Cerebral palsy among children born during the Dublin randomized trial of intrapartum monitoring / A. Grant, N. O'Brien, M. T. Jog // Lancet. — 1992. — Vol. 82, № 2. — P. 229—234.

17. Hachinski, V. Vascular dementia: A radical redefinition. In: vascular Dementia. Etiologia, Pathogenetic, Clinical and Treatment Aspects // Basel S. Karger. — 1994. — P. 2—4.

18. Hail, E.D. et al. Hydroxyl radical production and lipid peroxidation parallels selective post-ischemic vulnerability in gerbil brain // J. Neuroch. Res. — 1993. — Vol. 34. — P. 107.

19. Love, S. Oxidative stress in brain ischemia // Brain Pathol. — 1999. Jan. — №9(1). — P. 119—131.

Поступила 15.10.09.

