

Гипоксический синдром при наследственных болезнях соединительной ткани

Э.А. Юрьева, Е.С. Воздвиженская, М.В. Кушнарёва, А.Н. Семьячкина, М.Н. Харабадзе, В.С. Сухоруков

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Hypoxic syndrome in hereditary diseases of connective tissue

E.A. Yurieva, E.S. Vozdvizhenskaya, M.V. Kushnareva, A.N. Semyachkina, M.N. Kharabadze, V.S. Sukhorukov

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования. Анализ информативности клинико-биохимических маркеров для алгоритма диагностики гипоксического синдрома у детей с генетическими заболеваниями соединительной ткани.

Характеристика детей и методы. Обследованы 60 детей, из которых 50 наблюдались с синдромом Элерса–Данло и 10 – с синдромом Марфана.

Результаты. Среди симптомов гипоксического состояния у детей с дисфункцией соединительной ткани наиболее частыми были постоянная усталость, быстрая утомляемость, низкая переносимость физических нагрузок, бледность кожных покровов, мышечная гипотония, головная боль. На биохимическом уровне гипоксический синдром характеризовался признаками окислительного стресса. Отмечалось снижение pO_2 , повышение pCO_2 в циркулирующей крови, повышение активности анаэробного гликолиза с накоплением лактата и пирувата, снижение синтеза макроэргов (АТФ, АДФ, АМФ) и активности дыхательных ферментов митохондрий, появление в миоцитах признаков митохондриальной недостаточности в виде рваных красных волокон (RRF), конгломератов липидов, кальция, гликогена. В крови, моче и слюне отмечалось повышение содержания продуктов перекисного окисления.

Заключение. Для лечения детей оправдано периодическое применение антигипоксантов, препаратов, оказывающих детоксицирующее и иммуномодулирующее действие.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса–Данло, синдром Марфана, гипоксия, митохондрии.

Для цитирования: Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Кушнарёва М.В., Семьячкина А.Н., Харабадзе М.Н., Сухоруков В.С. Гипоксический синдром при наследственных болезнях соединительной ткани. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 60–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-60-64

Objective. To analyze the influence of clinical and biochemical markers on the diagnostic algorithm for hypoxic syndrome in children with genetic diseases of connective tissue.

Characteristics of children and methods. There were examined 60 children were examined: 50 children with Ehlers–Danlos syndrome and 10 children with Marfan syndrome.

Results. Constant fatigue, fast fatigue, low tolerance to physical exercises, pale skin, muscle hypotonia and headache are the most frequent symptoms of a hypoxic state in children with connective tissue dysfunction. At the biochemical level, hypoxic syndrome was characterized by signs of oxidative stress. The authors noted an decrease in pO_2 , an increase in pCO_2 in the circulating blood, an increase in the activity of anaerobic glycolysis with accumulation of lactate and pyruvate, a decrease in the synthesis of macroergs (ATP, ADP, AMP) and the activity of the mitochondrial respiratory enzymes, the emersion of mitochondrial insufficiency in the form of ripped red fibers (RRF) in myocytes, conglomerates of lipids, calcium, glycogen. There was an increased content of peroxidation products in the blood, urine and saliva.

Conclusion. Periodic use of antihypoxants, drugs with detoxifying and immunomodulatory effect is justified for the treatment of children.

Key words: children, connective tissue dysplasia, Ehlers–Danlos syndrome, Marfan syndrome, hypoxia, mitochondria.

For citation: Yurieva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Kushnareva M.V., Semyachkina A.N., Kharabadze M.N., Sukhorukov V.S. Hypoxic syndrome in hereditary diseases of connective tissue. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 60–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-60-64

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Воздвиженская Екатерина Сергеевна – к.б.н., ст. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
vozes@rambler.ru

Кушнарёва Мария Васильевна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Семьячкина Алла Николаевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791

Харабадзе Малвина Нодариевна – к.м.н., зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. лабораторией Научного центра неврологии, проф. кафедры гистологии и эмбриологии РНИМУ им. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0552-6939

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Основу патогенетических процессов при наследственных болезнях соединительной ткани составляют ее дегенеративные изменения, результат мутации генов фибриллярных белков-коллагенов с нарушением их синтеза (синдром Элерса–Данло), а также сочетанием таких нарушений с мутацией генов неколлагеновых компонентов соединительной ткани: протеогликанов, гликозаминогликанов, фибронектина (синдром Марфана).

Дисплазия соединительной ткани нередко протекает в легкой форме, что затрудняет ее диагностику: среднетяжелые формы встречаются с частотой 1:5 тыс. [1–3]. По данным литературы, генетические anomalies белковых структур обуславливают дизметаболизм: нарушаются обменные процессы гладких и поперечно-полосатых мышц (в том числе в сердечно-сосудистой системе) и костной ткани с изменением свертывающей системы, нарушением окислительно-восстановительных процессов в тканях и клиническими признаками гипоксии [4–11].

Цель исследования: анализ информативности клинико-биохимических маркеров для алгоритма диагностики гипоксического синдрома у детей с генетическими заболеваниями соединительной ткани.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 60 детей, из которых 50 наблюдались с синдромом Элерса–Данло (в группах разных возрастов: дошкольный возраст $6 \pm 0,4$ и школьный возраст 13 ± 1 лет; 18 и 32 ребенка в 1-й и 2-й группах соответственно) и 10 детей – с синдромом Марфана в возрасте 5–16 лет (3-я группа). Контрольную группу составили 12 практически здоровых детей в возрасте от 6 до 16 лет ($10 \pm 1,2$ года). В соответствии с поставленной целью в работе использованы клинические, функциональные, биохимические и морфологические исследования. Клинические методы включали оценку состояния сердечно-сосудистой, костной и мышечной систем, органа зрения, функции почек, соматического и психологического статуса.

Лабораторные методы включали общие клинические и биохимические исследования крови и мочи, а также определение содержания молочной кислоты (реакция с гидрохиноном либо на анализаторе глюкозы и лактата BIOSEN, EKF diagnostic GmbH, Германия) и пировиноградной кислоты (реакция с дифенилгидразином) в крови натощак и после стандартной нагрузки глюкозой; содержание в крови основных макроэргических соединений (АТФ, АДФ, АМФ) методом электрофореза, активности ксантинооксидазы, продуктов перекисного окисления липидов крови и мочи, уровня антиокислительной активности плазмы крови и мочи. Определяли содержание средних молекул и риск кристаллообразования в моче [6]. При морфологическом исследовании биоптатов четырехглавой мышцы бедра у 12 детей с синдромом Элерса–

Данло выявляли общие морфологические изменения и косвенные признаки митохондриальной недостаточности (включения гликогена, кальция, липидов), наличие «красных рваных волокон» (RRF) в мышцах [5]. Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью компьютерных программ Microsoft Word, определения парных корреляций и применением методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ гематологических показателей в двух группах детей с синдромом Элерса–Данло (дошкольного и школьного возраста) и в группе больных с синдромом Марфана позволил выявить значительные различия по содержанию в крови эритроцитов, гемоглобина, сывороточного железа у детей старшего возраста при однотипных изменениях во всех трех группах в показателях анаэробного гликолиза, содержания IgE, а также показателях риска кристаллообразования в моче, свидетельствующего о нарушении функции митохондрий и наличии эндогенной интоксикации (табл. 1). Взаимосвязь показателей гипоксии с нарушением обменных процессов подтверждают сильные положительные корреляции между ними. Так, повышение количества эритроцитов и гемоглобина в крови детей старшего возраста (2-я группа) с синдромом Элерса–Данло сопровождалось сильными положительными корреляциями с уровнем лактата (0,65 и 0,51, эритроцитами и гемоглобином, соответственно), паратгормона (0,5 и 0,6), мочевой кислоты в крови (0,6 и 0,54), с IgE (0,7 и 0,6), содержанием средних молекул в моче (0,6 и 0,8).

Не реже положительные корреляции повышенного содержания эритроцитов и гемоглобина в крови отмечались с показателями нарушенного кислородного статуса у детей с синдромом Марфана (3-я группа с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями дисфункции соединительной ткани): с уровнем лактата (0,3 и 0,24), паратгормона (0,5 и 0,65), IgE (0,77 и 0,78) в крови, с содержанием средних молекул в моче (0,3 и 0,34). Имелись положительные корреляции количества эритроцитов с содержанием средних молекул в моче (0,5) у детей младшего возраста (1-я группа). Следует отметить, что во всех трех группах детей выявлялась сильная отрицательная корреляция между активностью лактатдегидрогеназы – фермента, регулирующего содержание лактата в крови (возможно защитный эффект), с уровнем мочевой кислотой ($-0,45$, $-0,38$, $-0,5$ в 1, 2 и 3-й группах), паратгормона ($-0,36$, $-0,5$, $-0,57$) и IgE ($-0,55$, $-0,5$, $-0,57$).

Кроме того, в группе детей школьного возраста (2-я группа) с синдромом Элерса–Данло и более длительным анамнезом заболевания, в отличие от младших детей 1-й группы, отмечалось повышение

Таблица 1. Биохимические показатели крови и мочи у детей с синдромами Элерса–Данло и Марфана
Table 1. Biochemical indices of blood and urine in children with Ehlers–Danlos and Marfan syndromes

Показатель	Норма (n=12)	Синдром Элерса–Данло		Синдром Марфана (3-я группа; n=10)
		1-я группа (n=18)	2-я группа (n=32)	
Возраст, годы	10±1,2	6,1±0,4*	13,0±1*	8,8±1,2
Эритроциты, · 10 ¹² /л	4,2±0,4	4,62±0,32**	5,2±0,2*,**	4,8±0,4
Гемоглобин, г/л	128±10	123,7±1,7**	143±8**,**	127±11
pO ₂ , мм рт.ст.	80±6	70±10	76±5	66,6±5*
pCO ₂ , мм рт.ст.	32±3	36,6±6,3	35±4	41,3±1*
Сывороточное железо, мкг/л	18±1,5	15,9±1,2	22±2	15,7±2,5
Лактат, ммоль/л	1,1±0,1	1,84±0,35*	1,6±0,2*	1,94±0,37*
ЛДГ, ед/л	350±50	482±65*	410±40	420±10
Паратгормон, пг/л	40±4	50,7±5	62±4*	54±16
IgE, МЕ/л	45±10	194,6±11*	190±10*	322±45*
Риск КО мочи	0,1±0,01	2,33±0,4*	2,4±0,2*	2,4±0,7*
Средние молекулы в моче, усл. ед.	0,4±0,08	1,93±0,2*	2,2±0,2*	1,3±0,12*
АОА мочи, %	55±5	46±7	42±4	42±3

Примечание. КО – кристаллообразование; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АОА – антиоксидантная защита. * – достоверность различия показателей в 1, 2 и 3-й группах по сравнению с нормой (p<0,05). ** – достоверность различия показателей между 1-й и 2-й группами (p<0,05).

содержания эритроцитов и гемоглобина в крови (p<0,05), что может быть симптомом, характеризующим состояние хронической гипоксии. Это было расценено нами как показатель неблагополучия кислородного статуса в крови и малоэффективная «компенсаторная мера» против недостаточности кислорода в органах и тканях [7–9]. Некоторыми авторами показано, что гипоксическое состояние приводит к накоплению гемоглобина с нарушенной конформацией гемопорфирина в гемоглобине, обуславливая повышение сродства его к кислороду и снижение его основной функции – отдачи кислорода тканям взамен на CO₂ [7–10]. Установлено, что изменение структуры гемоглобина и нарушение отдачи его кислорода тканям закономерно приводят к метаболическим расстройствам в органах [7–10].

В нашем исследовании показателями измененного кислородного статуса, кроме того, служили повышение в крови уровня лактата, паратгормона, IgE, а также увеличение экскреции с мочой кальция (2,16 ± 0,3 ммоль/л), средних молекул (в 2–3 раза), оксалатов (более 180 мкмоль/с), снижение антиоксидантной защиты в крови и моче (табл. 2), гидроперекисей липидов и перекиси водорода (более 500 усл. ед. и более 2–3 усл. ед. соответственно в отсутствие в моче в норме) и повышение риска кристаллообразования в моче (см. табл. 1). Отмечена разница по частоте выявления биохимических признаков гипоксического синдрома, у детей с синдромами Элерса–Данло и Марфана: снижение pO₂ менее 65 мм рт. ст. и повышение pCO₂ более 41 мм рт.ст. (3 ребенка в 1-й группе и 8 – в 3-й группе), снижение уровня гемоглобина до 122 г/л (у 3 детей 1-й группы

с синдромом Элерса–Данло) и у 8 детей с синдромом Марфана, а также повышение содержания в крови лактата более 2 ммоль/л (у 6 детей 1-й группы с синдромом Элерса–Данло и у 8 детей с синдромом Марфана) и повышение активности лактатдегидрогеназы более 479 Ед/л (у всех детей 1-й группы и у 3 – в 3-й группе). Повышение уровня паратгормона в крови отмечалось у 9 пациентов 2-й группы. Кроме того, у больных детей в возрасте 8–15 лет отмечалось повышенное содержание гидроперекисей липидов, малонового диальдегида в крови при значительном снижении антиоксидантной активности (см. табл. 2). У 26 детей с синдромом Элерса–Данло выявлялась повышенная активность в крови ксантиноксидазы – одного из главных триггерных ферментов перекисного окисления (250±22 ммоль/л·мин при норме 90±10 ммоль/л·мин).

Показано высокое содержание лактата и пирувата натощак и после стандартного глюкозотолерантного теста у детей с синдромами Элерса–Данло и Марфана, а также значительное снижение АТФ, АДФ и АМФ в крови (табл. 3), что при активации анаэробного гликолиза свидетельствует о значительном нарушении функции митохондрий. Перечисленные гематологические и биохимические изменения в крови характерны как для гемической гипоксии (изменения гемоглобина, pO₂, pCO₂, антиоксидантной активности, накопление гидроперекисей липидов, малонового диальдегида, активация ксантиноксидазы), так и для тканевой гипоксии (накопление лактата и пирувата, снижение в крови количества макроэргов и др.). При обследовании больных детей перечисленные изменения биохимических показате-

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов в крови у детей с синдромами Элерса–Данло и Марфана
Table 2. Indicators of blood lipid peroxidation in children with Ehlers–Danlos and Marfan syndromes

Группа детей	Гидроперекиси отн. ед/мл	МДА нмоль/мл	АОА, %
Синдром Элерса–Данлоса (n=12)	2,5±0,14*	4,16±0,33	29,3±2,4*
Синдром Марфана (n=10)	1,8±0,11	4,0±0,2	9,63±1,2*
Контроль (n=12)	1,6±0,1	3,0±0,5	60±10

Примечание. МДА– малоновый диальдегид; АОА – антиоксидантная активность. * – достоверность отличия показателей у детей с синдромом Элерса–Данло и синдромом Марфана по сравнению с контролем (p<0,05).

телей в крови сохранялись в динамике, это свидетельствует о хроническом присутствии гипоксического синдрома и окислительного стресса в организме, что согласуется с данными других авторов [7, 10].

Указанием на митохондриальную недостаточность служат и морфологические изменения, выявляемые при исследовании биоптатов скелетных мышц бедра у 10 детей (10–15 лет) с синдромом Элерса–Данло. Биопсия была проведена с диагностической целью и обусловлена наличием у пациентов миопатического синдрома. В мышцах у всех обследованных детей выявлялись те или иные варианты митохондриальных нарушений. Был обнаружен феномен «шероховатых красных волокон» RRF (ragged red fibres) – такой же, как у пациентов с первичными митохондриальными болезнями, хотя и в меньшей степени выраженности. Форма волокон была изменена, в миомах обнаружено умеренное количество некрозов. Отмечались признаки умеренного повышения регенераторной активности мышечной ткани, нарушения гистохимических характеристик митохондриальных ферментов (снижение активности и нарушение распределения цитохромоксидазы), ультраструктурные изменения митохондрий, повышенные отложения гликогена, липидов и кальция в миоцитах – косвенное указание на дисфункцию митохондрий. В норме внутриклеточный запас кальция и фосфатов прочно удерживается в кальциевых «депо» в митохондриях в виде растворимых гидроксиапатитов и используется для активации ряда функций (кальциевый

сигнал). Выход избыточного количества кальция из митохондрий, в частности, является сигналом к запрограммированной гибели клетки (апоптоз). Структурно-функциональные изменения митохондрий были более выражены у более старших детей и коррелировали с накоплением в миоцитах гликогена, конгломератов кальция, количеством RRF, липидов, мембранодеструктивным процессом, характерным для окислительного стресса. Таким образом, в мышечных биоптатах имелись признаки гипоксического синдрома и окислительного стресса с повышением перекисного окисления липидов, нарушением обмена кальция, углеводов.

У обследованных детей определялось транзитное умеренное повышение уровня паратгормона (от 63 до 300 пг/мл при норме до 62 пг/мл у 9 детей старшего возраста с синдромом Элерса–Данло и у 2 детей с синдромом Марфана) и остеокальцина в крови (120±8 пг/мл у детей с синдромом Элерса–Данло; 54 и 57 пг/мл у 2 больных с синдромом Марфана при норме до 40 пг/мл). Такие изменения характерны для ускоренного обмена костной ткани, что сопровождалось повышенной активностью щелочной фосфатазы в крови. Паратгормон служит регулятором содержания кальция в митохондриях мягких тканей; повышение его синтеза может быть результатом нарушения гомеостаза кальция в клетке при окислительном повреждении цитомембран. Кроме того, паратгормон обладает способностью активировать ксантиноксидазу, что обуславливает поддержание хронического окислительного стресса в организме.

Таблица 3. Содержание лактата и пирувата в крови в динамике глюкозотолерантного теста и макроэргов натощак у детей с гипоксическим синдромом

Table 3. The content of lactate and pyruvate in the blood in the dynamics of the glucose-tolerant test and macroergs on an empty stomach in children with hypoxic syndrome

Группа детей	Лактат (л)/пируват(п), ммоль/л			АТФ,* ммоль/л	АДФ,* ммоль/л	АМФ,* ммоль/л
	натощак*	1 ч*	3 ч*			
Синдром Элерса–Данло (n=10) *	л 2,2±0,02 п 0,2±0,02	2,5±0,2 0,22±0,01	2,3±0,21 0,17±0,0	390±30	180±15	17±2
Синдром Марфана (n=10) *	л 2±0,15 п 0,15±0,01	2,4±0,2 0,16±0,02	2,0±0,19 0,16±0,01	460±41	140±15	18±2
Контроль (n=12)	л 1,1±0,1 п 0,09±0,01	1,7±0,17 0,11±0,01	1,2±0,1 0,09±0,001	700±65	230±20	34±3

Примечание. АТФ, АДФ, АМФ – аденозин -три, -ди, -монофосфат. * – достоверность различия по всем показателям у детей с синдромом Элерса–Данло и синдромом Марфана по сравнению с контролем (p<0,05).

Заключение

Достаточно информативными критериями для диагностики гипоксического синдрома и окислительного стресса являются клинико-лабораторные показатели

у детей с наследственными дисплазиями соединительной ткани. На основании приведенных данных оправдано длительное применение препаратов, обладающих антигипоксическими, антиоксидантными и детоксицирующими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Румянцева В.А., Залязьминская Е.В. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского 2015; 2: 5–17. [Rumyantseva V.A., Zakyazminskaya E.V. The clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasia. Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya (Clinical and experimental surgery. Journal named after academician B.V. Petrovsky) 2015; 2: 5–17. (in Russ.)].
2. Трисветова Е.Л. Стратегия и тактика лечения пациентов с наследственным нарушением соединительной ткани. Клиническая практика и здоровье 2015; 2(14): 80–92. [Trisvetova E.L. Strategy and tactics of patients with hereditary connective tissue disorders. Klinicheskaya praktika i zdorov'e 2015; 2(14): 80–92. (in Russ.)].
3. Стяжкина С.Н., Егорова Э.Е. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани. Международный студенческий научный вестник 2016; 6: 73. [Styazkina S.N., Egorova E.E. Statistics of incidence of connective tissue dysplasia. Mezhdunarodnyj studencheskiy nauchnyj vestnik 2016; 6: 10. (in Russ.)].
4. Семьячкина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В., Семьячкина С.В., Сухоруков В.С., Недашковский О.В. и др. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Элерса–Данлоса и Марфана) и методы их терапевтической коррекции. Медицинская генетика 2002; 4:186–190. [Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Novikov P.V., Semyachkina S.V., Sukhorukov V.S., Nedashkovskij O.V. et al. Disorders of cellular bioenergy processes in children with monogenic connective tissue diseases (Ehlers–Danlos and Marfan syndromes) and methods for their therapeutic correction. Medicinskaja genetika 2002; 4: 186–190. (in Russ.)].
5. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушение клеточно-энергообмена у детей. М.: АТЭС, 2004; 75. [Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Disorders of cellular energy exchange in children. Moscow: ATES, 2004; 75. (in Russ.)].
6. Юрцева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник детского нефролога. М.: Оверлей, 2007; 355. [Yurieva E.A., Dlin V.V. Diagnostic reference book of a children's nephrologist. Moscow: Overlay, 2007; 355. (in Russ.)].
7. Громова Н.В., Мартынова М.И., Просникова К.В., Ревин В.В., Ревина Э.С. и др. Влияние гипоксии на конформацию и перераспределение гемоглобина в эритроцитах человека. ОГАРЕВ-ONLINE 2016; 24(89): 7–16. [Gromova N.V., Martynova M.I., Prosnikova K.V., Revin V.V., Revina E.S. et al. Effect of hypoxia on the conformation and redistribution of hemoglobin in human erythrocytes. OGAREV-ONLINE 2016; 24(89): 7–16. (in Russ.)].
8. Васильев Е.М. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии. Химия 2005; 51(2): 118–126. [Vasiliev E.M. Biochemical features of the erythrocyte. The effect of pathology. Khimiya 2005; 51(2): 118–126. (in Russ.)].
9. Космачевская О.В., Топтунов А.Ф. Гемоглобины – разнообразие структур и функций (обзор). Прикладная биохимия и микробиология 2009; 45(6): 627–653. [Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F. Hemoglobins – a variety of structures and functions (review). Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya 2009; 45(6): 627–653. (in Russ.)].
10. Бизенкова М.Н. Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии различного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции. Медицина 2008; 3: 25–30. [Bizenkova M.N. General patterns of metabolic disorders during hypoxia of various origins and pathogenetic rationale for the principles of their medical correction. Meditsina 2008; 3: 25–30. (in Russ.)].
11. Орехова Л.Ю., Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Александрова А.А. Дисплазия соединительной ткани как общемедицинская и стоматологическая проблема. Пародонтология 2010; 15(1): 8–14. [Orekhova L.Yu., Churilov L.P., Stroyev Yu.I., Alexandrova A.A. Connective tissue dysplasia as a medical and dental problem. Parodontologiya 2010; 15(1): 8–14. (in Russ.)].
12. Неудакхин Е.В., Морено И.Г., Гурьева Е.Н., Иванова С.В. Характер нарушений энергообмена клетки при хроническом стрессе у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 4(2): 112–115. [Neudakhin E.V., Moreno I.G., Gurieva E.N., Ivanova S.V. The nature of cell energy metabolism disorders in children with chronic stress. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 4(2): 112–115. (in Russ.)].

Поступила: 14.05.19

Received on: 2019.05.14

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.