

11. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H, CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant treatment combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010; 125: e1402–e1409.
12. Suresh GK, Soll RF. Overview of surfactant replacement trials. *J. Perinatol*. 2005; 25 (Suppl. 2): 40–44.
13. Stevens TP, Blennow M, Meyers EH, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD00306.
14. Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, Micaglio M, Verghese C, Zanardo V. Laryngeal mask airway used as delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol. Neonate*. 2005; 87: 217–220.
15. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label, pilot study of Aerosurf® combined with nasal CPAP to prevent RDS in preterm neonates. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23: 303–309.
16. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salomon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J. Perinatol*. 2007; 27: 422–427.
17. Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr. Res.* 1997; 42 (3): 348–355.
18. Kribs A, Pillekamp F, Hunseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age  $\leq 27$  weeks). *Pediatr. Anaesth.* 2007; 17: 364–369.
19. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill F, Prusa AR, Haiden N, Hayde M, Waldhoer T, Fuiko R, Berger A. Less Invasive Surfactant Administration in Extremely Preterm Infants: Impact on Mortality and Morbidity. *Neonatology*. 2013; 103: 252–258.
20. Gopel W1, Kribs A, Hartel C, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr.* 2015; 104 (3): 241–246.
21. Dargaville PA, Aiyappan A, Paoli AG, Kuschel CA, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2013; 98 (2): F122–126.

© Думова С.В., Чугунова О.Л., 2015

С.В. Думова, О.Л. Чугунова

## КОРРЕКЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГООБМЕНА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
МЗ РФ, Москва, РФ

S.V. Dumova, O.L. Chugunova

## CORRECTION OF INTRACELLULAR ENERGY TRANSFER IN PRETERM NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В работе приведены данные наблюдения за 72 недоношенными новорожденными с задержкой внутриутробного развития, у которых проводили исследование активности митохондриальных ферментов, определяли уровень свободного L-карнитина, соотношения свободного карнитина и ацилкарнитинов. Еженедельно проводили антропометрические измерения с определением z-индексов. В результате проведенного исследования было выявлено, что у данной категории детей наблюдаются постнатальное формирование белково-энергетической недостаточности, нарастание дефицита карнитина и снижение активности митохондриальных ферментов. При применении энерготропных препаратов (L-карнитина, витаминов группы В, липоевой кислоты и кокарбоксилазы) в течение месяца происходила оптимизация темпов прибавки массы на фоне

### Контактная информация:

Чугунова Ольга Леонидовна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Адрес: Россия 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1  
Тел.: (495) 936-93-74, E-mail: ol\_chugunova@mail.ru  
Статья поступила 18.09.15, принята к печати 23.10.15.

### Contact Information:

Chugunova Olga Leonidovna – Ph.D., Prof. of 1<sup>st</sup> Hospital Pediatrics Department, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University  
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1  
Tel.: (495) 936-93-74, E-mail: ol\_chugunova@mail.ru  
Received on Sep. 18, 2015, submitted for publication on Oct. 23, 2015.

нарастания активности митохондриальных ферментов, что свидетельствует о нормализации внутриклеточного обмена.

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенные, задержка внутриутробного развития, гипоксия, митохондриальная активность, карнитин.

The article presents observation data on 72 preterm infants with intrauterine growth retardation. Study included examination of mitochondrial enzymes activity, level of free L-carnitine and free carnitine and acylcarnitines e ratio. Weekly anthropometric measurements with the definition of z-index were performed. The study found that children have postnatal formation of protein-energy malnutrition, growth of carnitine deficiency and reduced activity of mitochondrial enzymes. After treatment with ergotropic drugs (L-carnitine, B vitamins, lipoic acid and cocarboxylase) during one month, rates of weight gain normalized and activity of mitochondrial enzymes raised, that indicate normalization of intracellular metabolism.

**Keywords:** newborns, prematurity, intrauterine growth retardation, hypoxia, mitochondrial activity, carnitine.

Задержку внутриутробного развития (ЗВУР) можно определить как отставание плода в массе тела (МТ) или росте более чем на 2 стандартных отклонения ( $\delta$ ) и ниже среднего значения для данного гестационного возраста (ГВ), либо как МТ при рождении <10-го перцентиля ниже среднего значения для данного ГВ. Термин ЗВУР используют для обозначения хронического расстройства питания плода, сопровождающегося задержкой его внутриутробного развития, отставанием физических параметров, клинической и функциональной незрелостью ряда органов и систем, снижением иммунологической реактивности и метаболическими расстройствами. Частота рождения детей с ЗВУР широко варьирует и встречается в 5–17,6% случаев от всех беременностей. Среди мертворожденных плодов данная патология регистрируется почти у 41,9% [1–4].

Замедление внутриутробного развития плода представляет собою следствие воздействия многих неблагоприятных факторов в период беременности, которые снижают состояние трофики плода, чаще всего в связи с повреждением плаценты или самого плода. Выделяют материнские факторы развития ЗВУР: малая МТ и рост (менее 50 кг, ниже 150 см), недостаточность питания, гипоксия, сосудистые нарушения, соматические заболевания матери, эндокринологические заболевания матери; плацентарные факторы: структурные и функциональные аномалии, инфаркт плаценты, аномалии прикрепления плаценты, одна пупочная артерия; фетальные факторы: хромосомные болезни, наследственные заболевания обмена веществ, хронические инфекции (TORCH-синдром), многоплодная беременность, врожденные пороки развития сердца, почек; социальные факторы: недостаточное питание, возраст матери, вредные привычки. У некоторых детей выявить причину ЗВУР не представляется возможным (идиопатическая ЗВУР), при этом у 1/3 из них в родословной нет других членов семьи с низкой МТ при рождении [4, 5].

Последствия недостаточного питания крайне разнообразны. Так, у взрослых определяется зависимость физического развития, композиции

МТ (доли жира и нежировой массы), развития сахарного диабета 2-го типа, смертности от сердечно-сосудистой патологии, характера питания в период внутриутробного развития, а низкий индекс МТ (ИМТ) при рождении ведет к большему накоплению жировой массы в последующем. Европейские дети с низким ростом при рождении имеют в 6–7 раз больший риск снижения роста во взрослом состоянии [6, 7]. D. Barker [8, 9] одним из первых установил связь между размерами тела при рождении и последующим развитием метаболического синдрома в зрелом возрасте. У новорожденных со ЗВУР наблюдается большая толщина стенки аорты, что может привести к развитию сердечно-сосудистой патологии [10]. Вклад низкого веса при рождении в риск развития сердечно-сосудистых заболеваний приблизительно равен вкладу курения [11]. ЗВУР связывают с резистентностью к соматотропному гормону (СТГ), которая лабораторно проявляется снижением уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) на фоне нормальных концентраций СТГ. В свою очередь уровень ИФР-1 тесно коррелирует с минеральной плотностью костной ткани [12]. У родившихся с ЗВУР повышены базальные уровни кортизола, что при сочетании с резистентностью к СТГ, возможно, ведет к сниженной минерализации костей в период роста и к повышенной потере костной ткани в пожилом возрасте [13]. Нарушения чувствительности обнаружены в разных эндокринных системах, включая ренин-ангиотензиновую [14], гипоталамо-гипофизарно-адреналовую [15] и инсулиновую [16]. Предполагается, что супрессия фетальной ренин-ангиотензиновой активности является следствием развивающейся в неблагоприятных условиях внутриутробного развития недостаточности нефрогенеза, так как количество нефронов зависит от МТ при рождении [17]. Повышение активности данной системы в постнатальном периоде обуславливает механизм развития артериальной гипертензии в зрелые годы [14, 17].

Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов, одним из ведущих в формировании ЗВУР является гипоксия. В большинстве случа-

ев в условиях гипоксии анаэробные механизмы генерации макроэргических фосфатов (анаэробный гликолиз) не в полной мере компенсируют нарастающий дефицит их продукции в системе окислительного фосфорилирования. В условиях гипоксии снижается приток к клетке как кислорода, так и энергетических субстратов. В результате кислородная недостаточность приводит к нарушению всех видов обмена и функционального состояния жизненно важных органов и систем. Установлено, что при биоэнергетической гипоксии нарушения функционирования дыхательной цепи начинаются не на цитохромном, а на ее субстратном участке, т.е. на уровне митохондриального ферментативного комплекса, приводящие к изменениям энергосинтезирующей функции митохондрий [18]. По мере снижения содержания АТФ в клетке наблюдается уменьшение АТФ-зависимых реакций, в т.ч., например, синтеза ацилкарнитинов, что нарушает доставку жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий. Кроме того, кислородная недостаточность вызывает снижение окисления различных метаболитов до ацетил-КоА, в т.ч. и жирных кислот. Нарушение функционирования метаболической цепи  $\beta$ -окисления вызывает накопление промежуточных продуктов окисления жирных кислот, основным из которых является ацил-КоА, способный вместе со свободными жирными кислотами тормозить дыхание и фосфорилирование в митохондриях. Несмотря на включение компенсаторных механизмов, увеличение расхода энергетических субстратов над их синтезом приводит к быстрому снижению содержания макроэргических фосфатов, что является тяжелым мембраноповреждающим фактором. Результатом истощения макроэргов является угнетение активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, приводящее к деполаризации клеточных мембран, в т.ч. и митохондриальных, и нарушению их функций [19]. Происходит ослабление пластических процессов по замене поврежденных мембранных структур и дефосфорилирование мембранных белков [20]. Накопление недоокисленных продуктов свободнорадикального окисления усиливает метаболический ацидоз [21]. Нарушение липидного обмена при гипоксии усиливает развитие процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) за счет действия на липидные структуры мембран свободных жирных кислот и продуктов их неполного окисления [22, 23]. Процессам ПОЛ наиболее подвержены ненасыщенные жирные кислоты, большая часть которых входит в состав фосфолипидов, являющихся структурными компонентами клеточных мембран и принимающих участие в ряде метаболических процессов [24]. Ведущая роль в пусковом механизме ПОЛ при гипоксии и ишемии отводится наружным митохондриальным мембранам, богатым липидами [25]. Таким образом, при развитии гипоксии нарушается работа как цикла Кребса, так и

процессов окислительного фосфорилирования жирных кислот. Уровень синтеза АТФ зависит от поступления жирных кислот внутрь митохондрий. Ключевым участником этого процесса является L-карнитин, который транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии, в которых происходит их  $\beta$ -окисление с образованием ацетил-КоА [26–30].

Карнитин – производное аминотерпеноидной кислоты, присутствующее в тканях в виде L-стереоизомера. Основным источником его поступления в организм являются продукты питания животного происхождения. Эндогенное образование карнитина осуществляется клетками печени, почек и головного мозга путем трансформации аминокислот лизина и метионина. Кофакторами синтеза служат витамины С, В<sub>6</sub>, В<sub>3</sub> и ионы железа. Карнитин принимает непосредственное участие в катаболизме липидов, обеспечивая его начальные этапы – активацию и перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы в матрикс митохондрий с образованием ацетил-КоА, который служит субстратом для цикла Кребса и последующего синтеза АТФ [30, 31]. При дефиците карнитина свободные жирные кислоты не могут быть использованы в качестве источника энергии. Карнитин оказывает также защитное действие, купируя негативный эффект ряда токсических агентов, что предотвращает дегенеративное поражение нервной ткани [32].

По данным ряда авторов, экзогенное введение карнитина, кофакторов цикла Кребса, препаратов из групп антиоксидантов и мембраностабилизаторов приводит к восстановлению процессов окислительного фосфорилирования, цикла трикарбоновых кислот и нормализации внутриклеточных энергопроцессов [33–35], что в свою очередь приведет к снижению интенсивности ПОЛ, нормализации работы цикла Кребса и окислительного фосфорилирования, нормализации интенсивности пластических процессов.

Это крайне актуально при выхаживании детей со ЗВУР, так как для предотвращения развития белково-энергетической недостаточности используют принцип «догоняющего роста». Это компенсаторное усиление роста организма после периода замедленного роста. Значения роста считаются удовлетворительными, если они расположены на уровне 10-го перцентиля и выше. Однако как низкий вес при рождении, так и «догоняющий рост» ассоциируются с возникновением метаболического синдрома в последующем [36]. Дело в том, что у детей со ЗВУР коэффициент обновления белка примерно на 20% ниже, чем у таковых, родившихся на более ранних сроках с той же МТ, следовательно, нарастание количества белка в организме может происходить при более низком его синтезе, что говорит об ослаблении распада белка. Поэтому при расчете потребности в белке у детей со ЗВУР лучше учитывать постконцептуальный возраст,

Активность клеточных ферментов в норме

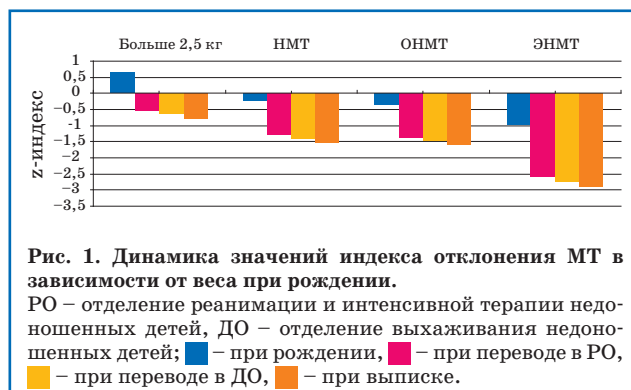
Ферменты	Нормы для доношенных новорожденных 1-й недели жизни	Нормы для доношенных детей первого года жизни	Недоношенные новорожденные дети
СДГ, у.е.	12,07±0,86	15,9±2,6	9,3±0,83
ГДГ, у.е.	12,08±0,75	9,6±2,1	3±0,76
ГФДГ, у.е.	4,67±0,84	7,7±2,1	4,1±1,3

а не МТ при рождении, что приводит к замедлению темпов физического развития и формированию постнатальной белково-энергетической недостаточности [37].

Таким образом, во время пребывания недоношенного ребенка со ЗВУР в стационаре наблюдается замедление темпов физического развития, несмотря на адекватную коррекцию потребляемых питательных веществ в соответствии с рекомендациями ВОЗ для недоношенных детей и детей со ЗВУР. Соответственно, существуют другие причины задержки темпов прироста массо-ростовых показателей у недоношенных детей, одним из которых, вероятно, является нарушение внутриклеточных энергообменных процессов.

#### Материалы и методы исследования

Обследованы 72 недоношенных ребенка со ЗВУР и 51 недоношенный ребенок без ЗВУР, с ГВ 25–34 недель, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, второго этапа выхаживания новорожденных филиала № 2 ГКБ № 24 г. Москвы. В группу исследования вошли дети с асимметричной формой ЗВУР (гипотрофической). Диагноз ЗВУР I степени ставили при дефиците МТ в 1,5–2 сигмальных отклонения, II степени – при дефиците МТ в 2–3 сигмальных отклонения, III степени – при дефиците МТ более 3 сигмальных отклонений. Антропометрические измерения с обработкой результатов с помощью таблицы центильных номограмм с вычислением Z-индексов проводили при рождении, поступлении в отделение и еженедельно. При анализе темпов физического развития недоношенных со ЗВУР было выявлено, что у всех детей с низкой (НМТ), очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой МТ (ЭНМТ) наблюдается задержка темпов физического развития в постнатальный период (рис. 1).



У 28% детей МТ при рождении составляла 2–2,5 кг, у 37% детей – 1,5–2 кг, у 16% – 1–1,5 кг, с ЭНМТ наблюдалось 19% детей. I степень ЗВУР отмечалась у 29% детей, II степень – у 44% и III степень – у 33% новорожденных.

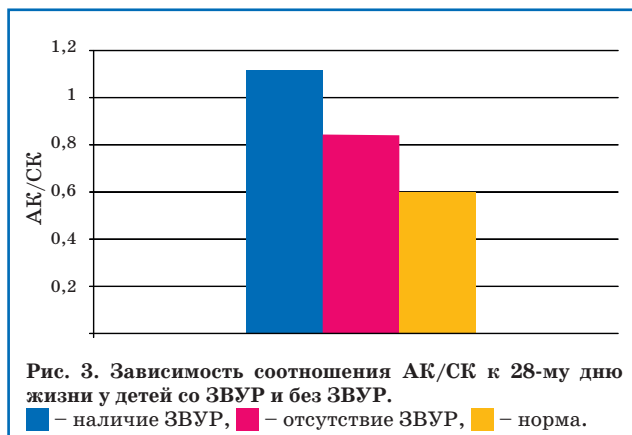
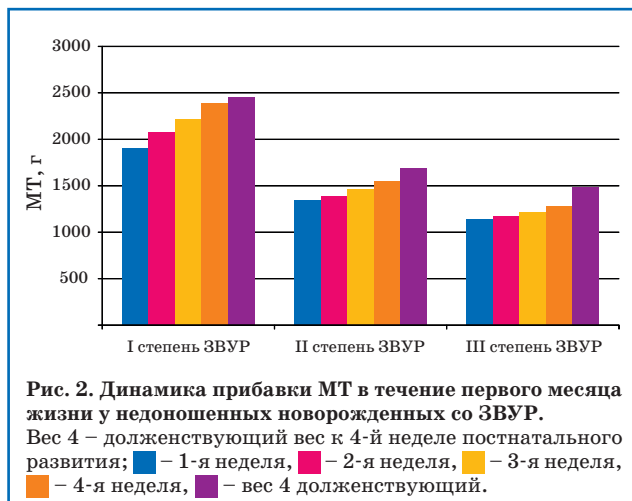
Кроме рутинных лабораторно-инструментальных методов обследования наблюдаемым детям проводили цитохимический анализ лимфоцитов на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й и 51-й день жизни. Интенсивность внутриклеточного энергообмена оценивали по цитохимической активности лимфоцитов и уровню свободного и связанного L-карнитина. Цитохимическую активность лимфоцитов определяли методом, модифицированным Р.П. Нарциссовым в России и являющимся скринингом для выявления митохондриальных дисфункций по активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови. После обработки мазка специфическими реактивами и фиксации ацетон-триалом с помощью световой водно-эмиссионной микроскопии при увеличении 40 оценивали размеры и количество гранул, оптическую плотность, уровень кластообразования таких ферментов, как  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа (ГФДГ), сукцинатдегидрогеназа (СДГ), глутаматдегидрогеназа (ГДГ). Учитывая эти показатели, можно судить о функциональном состоянии митохондрий. Единицы измерения – условные единицы (у.е.) [33]. Изменения карнитинового обмена определяли по уровню общего, свободного карнитина (СК) и связанного карнитина – ацилкарнитина (АК) и их соотношения АК/СК, определяемых методом хромато-масс-спектрометрии, которое в норме равно 0,6 [34].

Нами были уточнены нормы активности митохондриальных ферментов у недоношенных новорожденных (см. таблицу).

Проводили наблюдение за изменением активности митохондриальных ферментов с рождения до 28-го дня жизни (уровень активности определяли еженедельно), а также за динамикой массо-ростовых показателей в те же периоды развития.

#### Результаты и их обсуждение

При анализе корреляционной зависимости активности СДГ и массо-ростовых показателей достоверные изменения отмечались только с динамикой МТ ( $p < 0,001$ ). Достоверной корреляции активности СДГ и ростовых показателей не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Так, у детей без ЗВУР, независимо от ГВ при рождении наблюдалась положительная динамика как весовой кривой, так и нарастания активности СДГ. На 5–7-й день внеутробного развития наблюдалось сни-



жение активности СДГ в 1,5–2,3 раза по сравнению с доношенными новорожденными, на 14-й день жизни отмечалось дальнейшее снижение активности СДГ на 45–63% от первоначального уровня, а на 21-й день показатели активности клеточных ферментов достигали первоначальных значений. Однако у недоношенных детей со ЗВУР II–III степени на 21-е и 28-е сутки жизни не происходила нормализация активности митохондриальной СДГ. Также у новорожденных со ЗВУР к 28-му дню не достигалась долженствующая МТ (рис. 2).

У 29 недоношенных детей со ЗВУР также определяли уровень свободного L-карнитина и коэффициент соотношения АК/СК. Уровень свободного карнитина у всех наблюдаемых детей на первой неделе жизни не отличался от такового у здоровых доношенных новорожденных и соответствовал возрастным нормам (7–30 мкмоль/л), а соотношение АК/СК не превышало 0,6, что также соответствовало нормальным возрастным показателям. Однако к 28-му дню жизни коэффициент АК/СК у недоношенных детей со ЗВУР повышался до 0,9–1,2, чего не наблюдалось у новорожденных того же ГВ без ЗВУР (рис. 3), хотя уровень общего карнитина оставался в пределах возрастных норм.

В связи с полученными данными, отражающими развитие митохондриальной и карнитиновой недостаточности у недоношенных детей со ЗВУР, 48 из 72 детей в течение 3 недель, начиная с возраста 1 мес, проводили коррекцию мито-



Раствор для приема внутрь 300 мг/мл

**Источник дополнительной энергии!**



- 🌈 **Повышает образование энергии в клетках из жиров**
- 🌈 **Улучшает белковый обмен**
- 🌈 **Увеличивает среднесуточную прибавку массы тела у детей со ЗВУР и недоношенных**
- 🌈 **Может назначаться детям с первых дней жизни**



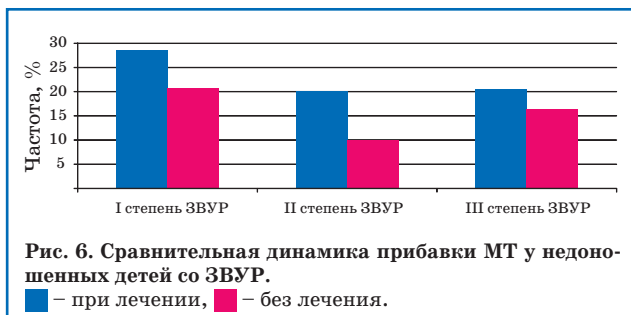
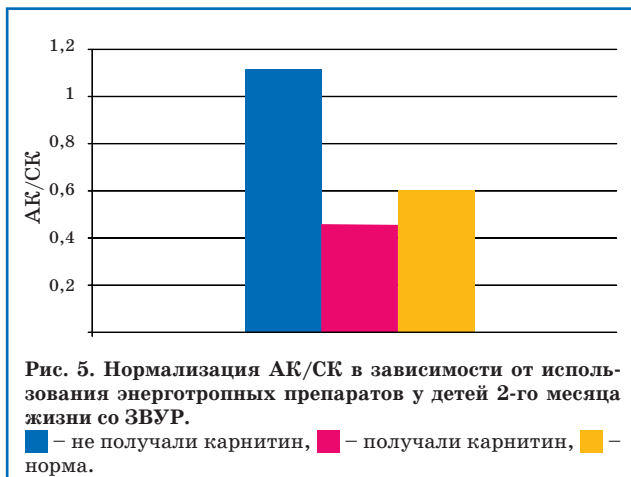
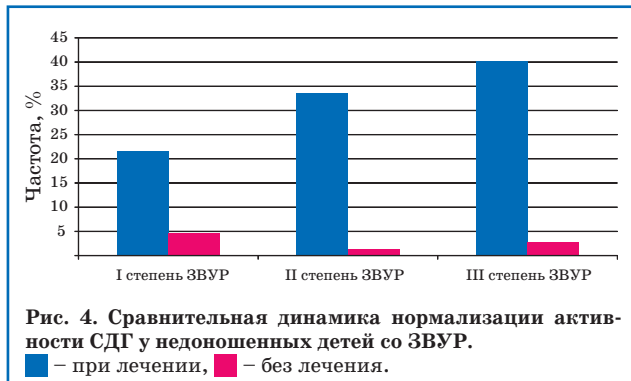
Per. № - ЛСР-006143/10

[www.elkar.ru](http://www.elkar.ru)

[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru)



ПИК-ФАРМА



хондриальной активности с назначением энерготропных препаратов: L-карнитин (Элькар 30%) 100 мг/кг в сутки, корилип нео 1 свеча 1 раз/сут № 10, пиридоксин хлорид 2 мг/кг, α-токоферол-ацетат 2 мг/кг. Это приводило к повышению активности СДГ к 51-му дню жизни, т.е. через 3 недели после начала лечения (рис. 4).

Также к 51-му дню жизни у детей, получавших терапию энерготропными препаратами,

наблюдалась нормализация соотношения АК/СК, чего не было в группе детей, которым коррекция внутриклеточного энергообмена не проводилась (рис. 5).

Процент отклонения набранной МТ в возрасте 51 дня жизни у детей со ЗВУР, не получавших лечения, составил -4%, а у детей, получавших энерготропные препараты, процент отклонений был положительным (+5%), а темпы прибавки МТ у детей, получивших курс энерготропных препаратов, значительно опережали таковые в контрольной группе (рис. 6).

Таким образом, у недоношенных детей различного ГВ со ЗВУР наблюдаются выраженные нарушения митохондриальной активности и карнитинового обмена. Использование энерготропных препаратов, в т.ч. L-карнитина (Элькар 300 мг/мл) приводит к восстановлению внутриклеточного энергообмена и препятствует развитию постнатальной белково-энергетической недостаточности.

### Выводы

1. У недоношенных новорожденных со ЗВУР наблюдается дальнейшее формирование белково-энергетической недостаточности, несмотря на проведение коррекции питания согласно принципу «догоняющего» роста.

2. У недоношенных детей со ЗВУР к концу первого месяца не происходит восстановление первоначальной активности СДГ.

3. У новорожденных различного ГВ со ЗВУР наблюдается недостаточная прибавка МТ к концу первого месяца жизни.

4. У недоношенных детей со ЗВУР к концу первого месяца жизни регистрируется повышение коэффициента АК/СК до 0,9–1,2, что свидетельствует о нарастающем дефиците карнитина.

5. К концу второго месяца жизни у недоношенных детей со ЗВУР, получавших курс лечения энерготропными препаратами, отмечалась нормализация темпов прибавки МТ на фоне нарастания активности СДГ.

6. Применение препаратов L-карнитина (Элькар 30%), витаминов группы В, липоевой кислоты и кокарбоксылазы приводит к нормализации внутриклеточного энергообмена.

### Литература

1. Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J. Pediatr.* 2000; 137: 668–673.
2. Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2008; 6 (2): 241–247.
3. Dulloo AG. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. *Horm. Res.* 2006; 65 (Suppl. 3): 90–97.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ, 2004.

5. Аржанова О.П. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. Санкт-Петербург: Н-Л, 2001: 32 с.
6. Yajnik CN, Fall CH, Coyaji KJ. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The pune maternal nutrition Study. *Int. J. Obes. Rel. Metab. Disord.* 2003; 27: 173–180.
7. Plagemann A. Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol. Behav.* 2005; 86 (5): 661–668.
8. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (Syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993; 36 (1): 62–67.
9. Barker D. The midwife, the coincidence, and the hypothesis. *BMJ.* 2003; 327 (7429): 1428–1430.

10. Koklu E, Ozturk M, Kurtoglu S, Akcakus M, Yikilmaz A, Gunes T. Aortic intima-media thickness, serum IGF-1, IGF-3 and leptin levels in intrauterine growth-restricted newborns of healthy mothers. *Pediatr. Res.* 2007; 62 (6): 704–709.
11. Leeson CPM, Kattenhorn M, Morely R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation.* 2001; 103: 1264–1268.
12. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, et al. Low plasma level of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J. Int. Med.* 1992; 232 (1): 59–64.
13. Fall C, Hindmarsh P, Dennison E, et al. Programming of growth hormone secretion and bone mineral density in elderly men: a hypothesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (1): 135–139.
14. Langley-Evans SC, Sherman RC, Welham SJ, et al. Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. *Biochem. Soc. Trans.* 1999; 27 (2): 88–93.
15. Lesage J, Blondeau B, Grino M, et al. Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology.* 2001; 142 (5): 1692–1702.
16. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes.* 2001; 50 (10): 2279–2286.
17. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr. Res.* 2001; 49 (4): 460–467.
18. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1997; 124 (9): 244–254.
19. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. *Нейрохимия.* М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1996.
20. Кравцов А.В., Алексеенко И.Р. Механизмы регуляции векторных ферментов биомембран. Киев: Наукова Думка, 1990: 176 с.
21. Пожаров В.П., Миняйленко Т.Д. Перекисное окисление липидов в условиях тяжелой гипоксии: возможные механизмы активации. *Нуроксия Medical.* 1993; 3: 13–17.
22. Yoshida S, Abe K, Busto R, et al. Free radical reaction in transient cerebral ischemia: Lipid-soluble antioxidants and free fatty acids. *Stroke.* 1982; 13 (1): 116.
23. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран. *Биофизика.* 1987; 32 (4): 830–844.
24. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* 1982; 47: 412–426.
25. Джафаров А.И., Магомедов Н.М. Перекисное окисление липидов в синапсомембранной и митохондриальной фракциях отдельных структур мозга при гипоксии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1989; 107 (3): 305–307.
26. Мошкова А.Н., Хватова Е.М., Русакова И.А. Оценка и прогнозирование скорости фосфорилирования в мозге животных в условиях гипоксии. *Нейрохимия.* 2006; 23 (4): 342–345.
27. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Копаладзе Р.А. Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического прекоинкубирования: роль гипоксического периода и реоксигенации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2009; 147 (4): 380–384.
28. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине: Сб. науч. тр. Пущино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2001: 56–69.
29. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Цыбина Т.А. и др. Действие интервальной нормобарической гипоксии на кинетические свойства митохондриальных ферментов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2007; 144 (12): 644–652.
30. Sharma S, Black SM. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis. Mech.* 2009; 6 (1–4): e31–e39.
31. Das AM, Steuerwald U, Illsinger S. Inborn Errors of Energy Metabolism Associated with Myopathies. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2010: 340849.
32. Wang C, Sadovova N, Ali HK, et al. L-carnitine protects neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neuronal apoptosis in rat forebrain culture. *Neuroscience.* 2007; 144 (1): 46–55.
33. Сухоруков В.С. Гетерогенность и клиничко-морфологическая неоднородность митохондриальной патологии у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998.
34. Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Золкина И.В., Сухоруков В.С., Новиков П.В. Недостаточность карнитина у детей с наследственными болезнями обмена веществ и митохондриальными заболеваниями: особенности патогенеза и эффективность лечения. *Педиатрия.* 2013; 92 (3): 42–49.
35. Николаева Е.А., Семьякина С.В., Васильев С.С. Основные способы медикаментозного лечения детей с митохондриальными заболеваниями. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т. 2. «Клиническая генетика». А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин, ред. М.: Медпрактика-М, 2002: 32–44.
36. Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2008; 6: 241–247.
37. Cauderay M, Schutz Y, Micheli JL, et al. Energy-nitrogen balances and protein turnover in small and appropriate for gestational age low birthweight infants. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1988; 42 (2): 125–136.