

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616.062

Сорокина Е.Г.¹, Реутов В.П.², Семенова Ж.Б.³, Карасева О.В.³, Глоба О.В.¹, Кузенкова Л.М.¹,
Пинелис В.Г.¹, Смирнов И.Е.¹

Глутаминовая кислота, глутаматные рецепторы и оксид азота при гипоксических повреждениях головного мозга у детей

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», 117865, Москва, Россия;

³ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии — Клиника доктора Рошалья» ДЗМ, 119180, Москва, Россия

Резюме

Введение. Полифункциональная глутаминовая кислота (глутамат, Glu) является основным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе. Обеспечивая возбуждающую нейротрансмиссию, Glu активирует глутаматные рецепторы (GluRc), связанные с поступлением Ca^{2+} . Острая и хроническая Glu-эксайтотоксичность и NO играют ведущую роль в механизмах гибели нейронов при гипоксии мозга, которая сопровождается нарушениями мозгового кровообращения (НМК), инсультами, эпилепсией, черепно-мозговую травму (ЧМТ) и нейродегенеративные заболевания.

Цель работы — определить изменения содержания Glu в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) и функциональной активности рецепторов GluRc у детей с различными формами гипоксических повреждений головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 79 новорождённых детей с НМК, 36 детей с врождённой гидроцефалией, 58 детей с острым лимфобластным лейкозом, осложнённым нейрорейкозом, 42 ребёнка с эпилепсиями и пароксизмальными состояниями и 159 детей с ЧМТ. Содержание Glu, глутамин (Gln), аммиака и биохимических маркеров гипоксии (содержание глюкозы, лактата) определяли в СМЖ и крови новорождённых детей с НМК с помощью ферментных методов. Содержание аутоантител к NMDA и AMPA GluRc определяли иммуноферментными методами. Содержание NO и продуктов его превращения оценивали по суммарному содержанию нитритов и нитратов по методу Грисса.

Результаты. При нарастании тяжести гипоксических повреждений головного мозга в СМЖ новорождённых детей снижались уровни глюкозы, увеличивалось содержание лактата, белка, аммиака и Glu, а также нарастала проницаемость гематоэнцефалического барьера. При этом, чем более выраженные повреждения головного мозга отмечались у детей с различными гипоксическими повреждениями центральной нервной системы, тем более высокие значения содержания Glu, общего белка и основного белка сыворотки альбумина отмечались в СМЖ.

Заключение. Установленные закономерности позволили определить значимость NO и продуктов его превращения в функциональной активности рецепторов GluRc и показать участие NO в защитных и повреждающих процессах в мозговой ткани.

Ключевые слова: глутаминовая кислота; глутаматные рецепторы; оксид азота; гипоксия головного мозга у детей; эпилепсия; черепно-мозговая травма

Для цитирования: Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Семенова Ж.Б., Карасева О.В., Глоба О.В., Кузенкова Л.М., Пинелис В.Г., Смирнов И.Е. Глутаминовая кислота, глутаматные рецепторы и оксид азота при гипоксических повреждениях головного мозга у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2025; 28(3): 197–205.
https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-3-197-205 https://elibrary.ru/vephyd

Для корреспонденции: Сорокина Елена Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. специалист методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, sorokelena@mail.ru

Участие авторов: Сорокина Е.Г., Реутов В.П. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста; Сорокина Е.Г., Глоба О.В., Кузенкова Л.М., Карасева О.В., Семенова Ж.Б., Пинелис В.Г. — сбор и обработка материала; Смирнов И.Е. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.04.2025
Принята к печати 20.05.2025
Опубликована 27.06.2025

Elena G. Sorokina¹, Valentin P. Reutov², Zhanna B. Semenova³, Olga V. Karaseva³, Oksana V. Globa¹,
Ludmila M. Kuzenkova¹, Vsevolod G. Pinelis¹, Ivan E. Smirnov¹

Glutamic acid, glutamate receptors, and nitric oxide in hypoxic brain damage

¹National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117865, Russian Federation;

³Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, 119180, Russian Federation

Summary

Introduction. Multifunctional glutamic acid (glutamate, Glu) is the main excitatory neurotransmitter in the central nervous system (CNS). By providing excitatory neurotransmission, Glu activates glutamate receptors (GluRc) associated with the intake of calcium (Ca^{2+}). Acute and chronic Glu excitotoxicity and nitric oxide (NO) play a leading role in the mechanisms of neuron death during brain hypoxia, which accompanies cerebral circulatory disorders (CCD), strokes, epilepsy, traumatic brain injury (TBI), and neurodegenerative diseases. **The aim of the study** was to determine changes in the content of glutamic acid in the blood and cerebrospinal fluid (CSF) and the functional activity of GluRc receptors in children with various forms of hypoxic brain damage.

Materials and methods. Seventy nine CCD newborns, 36 children with congenital hydrocephalus, 58 children with acute lymphoblastic leukemia complicated by neuroleukemia, 42 children with epilepsy and paroxysmal conditions, and 159 children with TBI were examined. The content of Glu, glutamine (Gln), ammonia and biochemical markers of hypoxia (glucose, lactate) were determined in CSF and blood in CCD newborns using enzyme methods. The content of autoantibodies to NMDA and AMP GluRc was determined by enzyme immunoassay methods. The content of NO and its transformation products was estimated by the total content of nitrites and nitrates using the Griss method.

Results. As the severity of hypoxic brain damage increased, glucose levels decreased in the CSF of newborns, the content of lactate, protein, ammonia, and Glu increased, and the permeability of the brain-blood barrier increased. At the same time, the more pronounced brain damage was observed in children with various hypoxic CNS injuries, the higher the levels of Glu, total protein, and CA were observed in CSF.

Conclusion. The established patterns allowed determining the importance of NO and its conversion products in the functional activity of GluRc and showing the involvement of NO in protective and damaging processes in brain tissue.

Keywords: glutamic acid; glutamate receptors; nitric oxide; cerebral hypoxia in children; epilepsy; traumatic brain injury

For citation: Sorokina E.G., Reutov V.P., Semenova Zh.B., Karaseva O.V., Globa O.V., Kuzenkova L.M., Pinelis V.G., Smirnov I.E. Glutamic acid, glutamate receptors, and nitric oxide in hypoxic brain damage. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2025; 28(3): 197–205. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-3-197-205>
<https://elibrary.ru/vephyd>

For correspondence: Elena G. Sorokina, MD, PhD, leading researcher, Methodical department of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, sorokelena@mail.ru

Contribution: Sorokina E.G., Reutov V.P. — the concept and design of the study; Sorokina E.G., Karaseva O.V., Semenova Zh.B., Globa O.V., Kuzenkova L.M., Pinelis V.G. — collection and processing of the material; Sorokina E.G., Globa O.V., Reutov V.P. — statistical processing and writing the text; Smirnov I.E. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Sorokina E.G., <https://orcid.org/0000-0002-5046-0377>
Reutov V.P., <https://orcid.org/0000-0001-8433-7783>
Semenova Zh.B., <https://orcid.org/0000-0002-2018-050X>
Karaseva O.V., <https://orcid.org/0000-0001-9418-4418>
Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Globa O.V., <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>
Pinelis V.G., <https://orcid.org/0000-0001-8579-605X>
Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: April 30, 2025

Accepted: May 20, 2025

Published: June 27, 2025

Введение

Полифункциональная глутаминовая кислота (глутамат, Glu) является основным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе [1]. Обеспечивая возбуждающую нейротрансмиссию, Glu активирует глутаматные рецепторы (GluRc), связанные с поступлением Ca^{2+} [2]. Нарушения поддержания внутриклеточной и внеклеточной концентраций Glu приводят к увеличению внеклеточной Glu [3]. Это способствует эффекту эксайтотоксичности, при котором происходит перегрузка нервных клеток Ca^{2+} и запуск многочисленных патофизиологических путей, ведущих к гибели нейронов [4]. Острая и хроническая Glu-эксайтотоксичность и оксид азота (NO) играют ведущую роль в механизмах гибели нейронов при гипоксии мозга, которая сопровождается нарушениями мозгового кровообращения (НМК), инсультами, эпилепсией, черепно-мозговую травму (ЧМТ) и нейродегенеративные заболевания [5–7].

Цель работы: определить изменения содержания Glu в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) и функциональной активности рецепторов GluRc у детей с различными формами гипоксических повреждений головного мозга.

Материалы и методы

Обследовано 79 новорождённых детей с НМК, 36 детей с врождённой гидроцефалией, 58 детей с острым

лимфобластным лейкозом, осложнённым нейрорлейкозом, 42 детей с эпилепсиями и пароксизмальными состояниями и 159 детей с ЧМТ. Все исследования в клинике выполнены в рамках реализации государственных программ и определялись исключительно клинической необходимостью. Тяжесть гипоксических повреждений мозга у новорождённых детей оценивали в баллах по шкале Апгар: 8–10 баллов — благоприятное состояние; < 7 баллов — состояние, требующее повышенного внимания и оценки мозгового кровообращения с использованием УЗИ головного мозга. Тяжесть состояния детей с ЧМТ оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ) в баллах (лёгкая ЧМТ — 14–15 баллов, средней тяжести ЧМТ — 9–13; тяжёлая ЧМТ — < 9 баллов) и шкале исходов Глазго (ШИГ): ШИГ 1 — летальный исход; ШИГ 2 — вегетативное состояние; ШИГ 3 — тяжёлая инвалидизация; ШИГ 4 — инвалидизация средней тяжести; ШИГ 5 — хорошее восстановление.

Наряду с клиническими исследованиями нами были проведены эксперименты на культуре зернистых клеток мозжечка крыс, в которых оценивали токсическое действие Glu на фоне повышенного содержания альбумина. В экспериментах на крысах линии Вистар оценивали влияние NO-генерирующего соединения NaNO_2 (0,5–5,0 мг/100 г массы тела) на образование аутоантител к GluRc. Все эксперименты были выполнены в соответствии с этическими правилами Европейской конвенции правил работы с животными.

Содержание Glu, глутамина (Gln), аммиака и биохимических маркеров гипоксии (содержание глюкозы, лактата) определяли в СМЖ и крови новорождённых детей с НМК с помощью ферментных методов с использованием наборов «Boehringer Ingelheim». Концентрацию белка в сыворотке крови и СМЖ определяли методом Лоури, белка сыворотки альбумина (СА) — методом с бромкрезоловым зелёным. Содержание аутоантител (аАТ) к NMDA и AMPA GluRc определяли иммуноферментными методами [8, 9]. Содержание NO и продуктов его превращений оценивали по суммарному содержанию нитритов и нитратов ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) по методу Грисса (наборы «Calbiochem» и «R&D Systems»). У детей с эпилепсией содержание NO оценивали с помощью косвенного показателя активации NO-синтазы циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), определение которого проводили иммуноферментным методом (АОЗТ «Биоиммуноген»).

Данные для группы сравнения и группы условно здоровых детей основывались на источниках литературы [11–14].

Статистический анализ полученных данных и построение графиков проводили с помощью пакета программ «Prizm». Результаты представлены как среднее и

ошибка среднего ($M \pm m$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При нарастании тяжести гипоксических повреждений головного мозга в СМЖ новорождённых детей снижалось содержание глюкозы, увеличивалось содержание лактата, белка, аммиака и Glu, а также нарастала проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (табл. 1). При этом у новорождённых детей наблюдали снижение концентрации Gln, что свидетельствовало о нарушении глутаматного цикла, обеспечивающего поддержание концентрации нейромедиаторов в мозге [10].

В наших экспериментах на культуре нейронов мозжечка крыс было показано, что СА может усиливать токсическое воздействие Glu, при этом существенную роль в Glu-индуцированной гибели нейронов играет NO [15].

У детей с врождённой гидроцефалией, как и у перенёсших внутриутробную гипоксию новорождённых детей, в СМЖ увеличивалось содержание Glu и белка. Определение СА выявило закономерность: чем тяжелее состояние детей с врождённой гидроцефалией, тем выше содержание в СМЖ белка, СА и Glu. У детей с тяжёлой формой врождённой гидроцефалии отмечалось

Таблица 1 / Table 1

Изменения содержания Glu, Gln, аммиака и белка в СМЖ новорождённых детей, родившихся с гипоксией ($M \pm m$)

The content of glutamic acid, glutamine, ammonia and protein in the cerebrospinal fluid of newborn babies born with hypoxia ($M \pm m$)

Показатель Index	Доношенные новорождённые дети Full-term newborn babies		Недоношенные новорождённые дети Premature newborn babies			Условно здоровые новорождённые дети (данные ли- тературы [11–14]) Conditionally healthy newborn babies (literature data [11–14])
	гипоксия средней тяжести moderate hypoxia	тяжёлая гипоксия severe hypoxia	гипоксия средней тяжести, НМК 1 степени moderate hypoxia, cerebral circulation disorder of the 1 st degree	тяжёлая гипоксия, НМК 2–3 степени severe hypoxia, cerebral circulation disorder of the 2 nd –3 rd degree	тяжёлая гипоксия, НМК 2–3 степени+ нейроинфекция severe hypoxia, cerebral circulation disorder of the 3 rd degree + neuroinfection	
Число обследованных детей Number of children examined	8	12	31	20	8	10
Оценка при рождении по шкале Апгар, баллы Apgar birth score, points	5–7	5	6–7	4–6	4–5	10
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	3,2 ± 0,9	3,8 ± 0,6	3,0 ± 0,2	2,6 ± 0,2	1,7 ± 0,4*	2,2–3,9
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L			1,9 ± 0,2	2,7 ± 0,4*	5,8 ± 0,1***	1,5 ± 0,2
Белок, г/л Protein, g/L	1,00 ± 0,13	1,63 ± 0,12*	0,92 ± 0,07	1,41 ± 0,26***	2,28 ± 1,13***	0,22–0,86
Glu, мкмоль/л Glu, μmol/l			36,6 ± 5,0	117,3 ± 37,9***	329,4 ± 74,7***	3,6–61,0
Gln, мкмоль/л Gln, μmol/L			682 ± 79	912,0 ± 143,0	429,0 ± 150,2	660 ± 200
Аммиак, мкмоль/л Ammonia, μmol/L			27,5 ± 5,9*	29,2 ± 8,0*	188 ± 98***	11,9–20,0
Градиент СМЖ/кровь для Glu CSF/blood gradient for Glu			0,06 ± 0,03*	0,36 ± 0,09***	1,28 ± 0,46***	0,02–0,08

Примечание. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ по сравнению с данными условно здоровых новорождённых детей.

Note. The asterisk indicates the significance of the differences: * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ compared with the data of conditionally healthy newborns.

значительное увеличение градиента СМЖ/кровь для СА и для Glu, что отражало патологически высокую проницаемость ГЭБ для СА и Glu (табл. 2).

В табл. 3 представлены изменения показателей СМЖ у детей с острым лимфобластным лейкозом, осложнённым нейрорлейкозом, который рассматривается в качестве нейрордегенеративного заболевания мозга гипоксического характера [16–18]. Лейкоцитам придаётся большое значение в фокальных ишемических повреждениях мозга. Полагают, что сами лейкоциты или их цитокины способствуют продукции активных форм азота и кислорода (NO и $\cdot\text{O}_2^-$) [19]. У детей с острым лимфобластным лейкозом, осложнённым появлением лейкоэмических очагов в мозге, на фоне повышенной проницаемости ГЭБ содержание общего белка, его основной фракции СА и Glu в СМЖ было также повышено по сравнению с группой детей с острым лимфобластным лейкозом, находящихся в ремиссии.

Во многих случаях содержание СА в СМЖ и коэффициент проницаемости ГЭБ для СА имели прогностическое значение. В случаях летального исхода нейрорлейкоза коэффициент проницаемости ГЭБ для СА при повторных пункциях в процессе лечения имел тенденцию к повышению. При переходе нейрорлейкоза в ремиссию концентрация СА и Glu в СМЖ в процессе лечения неуклонно снижалась.

Таким образом, на большом клиническом материале нами установлены закономерности, заключающиеся

в том, что, чем более выраженные повреждения головного мозга отмечались у детей с различными гипоксическими повреждениями центральной нервной системы, тем более высокие значения содержания Glu, общего белка и СА отмечались в СМЖ. Выявленная нами прямая связь тяжести гипоксического повреждения мозга и увеличения Glu в СМЖ способствовала проведению новых работ, в которых тяжесть состояния детей с гипоксией оценивали по гиперстимуляции рецепторов GluRc и увеличению уровня аАТ к GluRc. Ранее было показано, что значимыми в диагностике судорожных состояний являются изменения уровней аАТ к GluR1-субъединице AMPA GluRc [8], а в диагностике гипоксических повреждений мозга целесообразно определение уровней аАТ к NMDA(NR2) GluRc [9].

Действительно, повышенный уровень аАТ к AMPA (GluR1) в сыворотке крови детей всех возрастных групп был характерен для детей с эпилепсиями, при этом максимум отмечался у детей в возрасте до 1 года. В этой же возрастной группе при пароксизмальных состояниях неэпилептического генеза отмечено повышение содержания аАТ к AMPA (GluR1) (табл. 4).

Определение уровня цГМФ использовали в качестве косвенного показателя активации NO-синтазы, поскольку NO способен активировать растворимую гуанилатциклазу и, таким образом, повышать содержание цГМФ [20]. Нами установлено, что содержание цГМФ в плазме крови было увеличено у всех детей 2 групп с максималь-

Таблица 2 / Table 2

Показатели СМЖ у детей с врожденной гидроцефалией ($M \pm m$)
CSF indices in children with congenital hydrocephalus ($M \pm m$)

Состояние больных The condition of the patients	Белок, г/л Protein, g/L	СА, г/л Serum albumin, g/L	Glu, мкмоль/л Glu, $\mu\text{mol/l}$	Градиент СМЖ/кровь CSF/blood gradient
Удовлетворительное состояние Satisfactory condition	0,39 $\pm$ 0,01	0,20 $\pm$ 0,04	165 $\pm$ 28**	3,0 $\pm$ 1,5
Тяжёлое состояние Severe condition	1,00 $\pm$ 0,39***	0,60 $\pm$ 0,01***	192 $\pm$ 16**	19 $\pm$ 4***
Условно здоровые дети [13] Conditionally healthy children [13]	< 0,45	< 0,35	4–50	< 9

Примечание. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с условно здоровыми детьми; # $p < 0,001$ по сравнению с больными с удовлетворительным состоянием. Проницаемость ГЭБ оценивали по концентрационному градиенту для альбумина (СА СМЖ/СА сыворотки крови $\times 1000$) и Glu (Glu СМЖ/Glu сыворотки крови).

Note. The asterisk indicates the significance of the differences: * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ in comparison with the group of conditionally healthy children; # $p < 0.001$ in comparison with the group with satisfactory condition. Brain-blood barrier permeability was assessed by the concentration gradient for albumin ([SA] CSF/[SA] blood serum $\times 1000$) and Glu ([Glu] CSF/[Glu] blood serum).

Таблица 3 / Table 3

Показатели СМЖ у детей с острым лимфобластным лейкозом, осложнённым нейрорлейкозом ($M \pm m$)
CSF indices in children with acute lymphoblastic leukemia complicated by neuroleukemia ($M \pm m$)

Группа Group	Белок, г/л Protein, g/L	СА, г/л Serum albumin, g/L	Glu, мкмоль/л Glu, $\mu\text{mol/L}$	Градиент СМЖ/кровь CSF/blood gradient	
				СА СА	Glu
Ремиссия Remission	0,46 $\pm$ 0,02	0,23 $\pm$ 0,01	57 $\pm$ 4	3,4 $\pm$ 0,3	0,35 $\pm$ 0,04
Нейрорлейкоз Neuroleukemia	0,73 $\pm$ 0,05***	0,36 $\pm$ 0,02#	95 $\pm$ 13**	15,5 $\pm$ 4,2***	0,68 $\pm$ 0,01***
Группа сравнения [12] Comparison group [12]	< 0,45	< 0,35	4–50	< 9,0	0,02–0,08

Примечание. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ относительно группы сравнения; # $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с группой ремиссии.

Note. The asterisk indicates the significance of the differences: * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ in comparison with the comparison group; # $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ — in comparison with the remission group.

Таблица 4 / Table 4

Изменения концентраций аАТ к AMPA(GluR₁) в сыворотке крови детей с эпилепсиями и пароксизмальными состояниями неэпилептического генеза

Changes in the concentration of autoantibodies to AMPA(GluR₁) in blood serum in children with epilepsy and non-epileptic paroxysmal states

Возрастная группа Age group	Эпилепсия + эпизиндромы Epilepsy + episyndromes	Пароксизмальные состояния неэпилептического генеза Paroxysmal states of non-epileptic origin	Группа контроля Control group
До 1 года Up to 1 year	13	8	10
нг/мл ng/ml	1,58 ± 0,32	1,22 ± 0,15	0,81 ± 0,22
%	195 ± 39*	151 ± 18*	100 ± 27
1–6 лет 1–6 years	36	14	10
нг/мл ng/ml	2,09 ± 0,12	1,74 ± 0,37	1,25 ± 0,12
%	167 ± 10*	139 ± 29	100 ± 10
6–16 лет 6–16 years	52	17	15
нг/мл ng/ml	2,36 ± 0,35	1,70 ± 0,53	1,45 ± 0,19
%	163 ± 24*	117 ± 36	100 ± 13

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Note. * $p < 0.05$ compared to the control.

Таблица 5 / Table 5

Содержание цГМФ в плазме крови (пкмоль/мл плазмы крови) у детей с эпилепсией и пароксизмальными состояниями неэпилептического генеза ($M \pm m$)

The content of cGMP in blood plasma (pmol/ml) in children with epilepsy and non-epileptic paroxysmal states ($M \pm m$)

Возрастная группа Age group	Эпилепсия Epilepsy	Пароксизмальные состояния неэпилептического генеза Paroxysmal states of non-epileptic origin	Группа контроля Control group
2 мес.–1 год 2 months–1 year	75,4 ± 26,9*** ($n = 8$)	138,5 ± 44,1*** ($n = 4$)	47,1 ± 23,1** ($n = 4$)
1–6 лет 1–6 years	45,7 ± 7,0*** ($n = 21$)	42,6 ± 10,0*** ($n = 9$)	18,4 ± 2,8* ($n = 6$)
6–12 лет 6–12 years	39,6 ± 6,4*** ($n = 25$)	40,2 ± 3,0*** ($n = 6$)	16,9 ± 3,2 ($n = 7$)

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с содержанием цГМФ у здоровых детей ($10,9 \pm 1,0$ пкмоль/мл); группы контроля представлены данными детей соответствующих возрастов из неврологического отделения без диагноза эпилепсии или пароксизмальных состояний.

Note. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ in comparison with the cGMP/cGMP content in healthy children (0.9 ± 1.0 pmol/ml); the control groups are represented by data from healthy children of corresponding ages from the neurological department without a diagnosis of epilepsy or paroxysmal conditions.

ным увеличением в группе детей до 1 года с пароксизмальными состояниями (табл. 5).

Поскольку у большинства обследованных детей с судорожными состояниями наблюдалось одновременное повышение уровней аАТ и цГМФ, можно предположить участие NO в механизме увеличения уровней аАТ к GluR₁. Прямое участие NO в образовании аАТ к GluR₁ было показано нами в экспериментах на крысах линии Вистар и на крысах, генетически предрасположенных к эпилепсии, — линии Крушинского–Молодкиной. NO-генерирующее соединение (NaNO_2) вводили внутрибрюшинно в дозах 1–5,0 мг/100 г массы тела. Введение NaNO_2 крысам показало дозозависимое и отсроченное повышение уровней аАТ к AMPA (GluR₁) GluR₁ в сыворотке крови. Содержание аАТ уже на 1-е сутки увеличивалось по сравнению с контролем на 10% и достигало максимума к 3-му дню после введения NaNO_2 в дозе 5,0 мг/100 г массы тела (рис. 1).

Аналогичное воздействие NO-генерирующего соединения на уровни аАТ было показано и для NMDA

(NR2) GluR₁, что указывало на то, что NO оказывает влияние на оба типа GluR₁: AMPA и NMDA.

Связь образования аАТ к другому типу GluR₁ — NMDA (NR2) с содержанием NO была показана нами в исследованиях у детей, перенёсших ЧМТ [20, 21]. Исследование образцов крови у детей с ЧМТ разной тяжести и разными исходами тяжёлой ЧМТ показало, что уже в 1-й день после травмы увеличивается содержание аАТ к NR2 (NMDA) GluR₁, что сопровождается ростом концентраций NO и его метаболитов — нитритов/нитратов и 3-нитротирозина. При лёгкой ЧМТ и благоприятных исходах тяжёлой ЧМТ сразу после травмы наблюдается небольшое увеличение NO и более выраженное по сравнению с группой тяжёлой ЧМТ с неблагоприятными исходами содержание аАТ к NR2 (NMDA) GluR₁ (табл. 6).

Исследование динамики изменений уровней аАТ к NMDA (NR2) GluR₁ выявило рост содержания данных аАТ к 10-му дню как при лёгкой, так и при тяжёлой ЧМТ. Однако в 1-й день уровни аАТ были выше у больных с лёгкой ЧМТ. Аналогичная динамика была показана у тех же

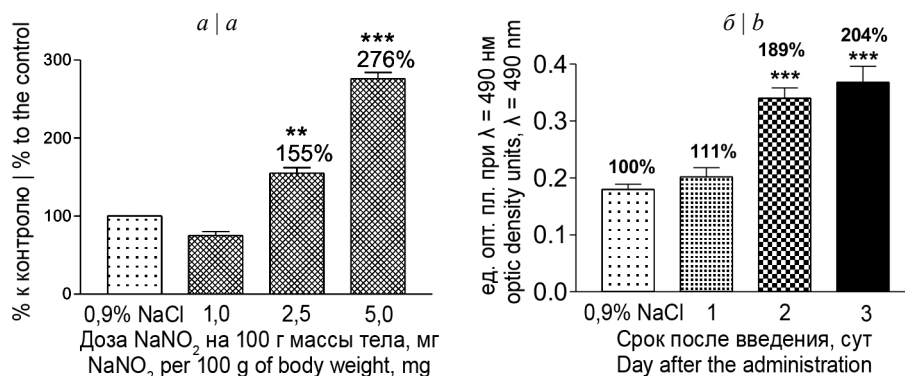


Рис. 1. NO-генерирующее соединение повышает в сыворотке крови крыс уровень аАТ к GluRc.

a — определение аАТ через 3 дня после введения различных доз NaNO₂; *b* — динамика образования аАТ при введении 5 мг/100 г массы тела); ***p* < 0,01, ****p* < 0,001 по сравнению с введением 0,9% NaCl.

Fig. 1. The NO-generating compound increases the level of aAb to GluRc in the blood serum in rats

a — detection of of aAb in three days after administration of various doses of NaNO₂; *b* — trend in aAb formation under administration of 5 mg/100 g of body weight); ***p* < 0.01, ****p* < 0.001 in comparison with the administration of 0.9% NaCl.

Таблица 6 / Table 6

Продукты метаболизма NO и аутоантитела к NR2 (NMDA) подтипу Glu-рецепторов в зависимости от тяжести и исходов ЧМТ у детей в 1-й день после ЧМТ (*M ± m*)

Products of NO metabolism and autoantibodies to the NR2 (NMDA) subtype of glutamate receptors, depending on the severity and outcomes of TBI in children on day 1 after TBI (*M ± m*)

Показатели в сыворотке/плазме крови Indices in serum or plasma (number of studies)	Контроль Control	Лёгкая ЧМТ (ШКГ 15) Mild TBI (Glasgow Coma Scale (GCS) 15)	Среднетяжёлая ЧМТ (ШКГ 9–13) Moderate TBI (GCS 9–13)	Тяжёлая ЧМТ (ШКГ < 9) Severe TBI (SCG < 9)
<i>n</i>	20	35	21	29
NOx (нитраты + нитриты) в плазме крови, мкмоль/л NOx (nitrates + nitrites) in plasma, μmol/L	10 ± 5	19 ± 2*	32 ± 7**	ШИГ 1 GOS 1: 90 ± 9,0** ШИГ 3, 4 GOS 3, 4: 31 ± 11* ШИГ 5 GOS 5: 14 ± 3
3-Нитротирозин в плазме, нмоль/л 3-Nitrotyrosine in plasma, nmol/L	0 — следы 0 — traces	13 ± 5*	17 ± 6*	ШИГ 1 GOS 1: 574 ± 60** ШИГ 2 GOS 2: 15 ± 6* ШИГ 3, 4 GOS 3, 4: 152 ± 77** ШИГ 5 GOS 5: 23 ± 3*
аАТ NMDA (NR2) в сыворотке, нг/мл aAb NMDA (NR2) in serum, ng/ml	< 2,0	13,13 ± 1,58*	4,57 ± 0,54**	ШИГ 1 GOS 1: 2,75 ± 1,01# ШИГ 3, 4 GOS 3, 4: 6,38 ± 1,32** ШИГ 5 GOS 5: 10,04 ± 2,34*

Примечание. **p* < 0,05 по сравнению с контрольной группой; #*p* < 0,05 — с лёгкой ЧМТ.

Note. *p* < 0,05 in comparison with the control group; #*p* < 0.05 in comparison with the mild TBI.

детей для аАТ к AMPA (GluR1) GluRc [20]. Содержание NO увеличивалось с 1-го по 10-й день у детей с тяжёлой ЧМТ, но оставалось неизменным с небольшим превышением контрольных величин при лёгкой ЧМТ (**рис. 2**).

Для динамики NO характерно существенное повышение к 10–15-му дню при тяжёлой ЧМТ и некоторое повышение в 1-й день с последующим практически отсутствующим возрастанием в последующие дни при лёгкой ЧМТ. Сравнительная характеристика уровней аАТ к NMDA GluRc и NO у детей с лёгкой и тяжёлой ЧМТ в 1-й день после травмы представлена на **рис. 3**.

Обсуждение

Glu составляет наибольшую часть из пула аминокислот в головном мозге и обладает множественными функциями. При нормальных физиологических концентрациях Glu выполняет нейропластические функции, при патологически высоких концентрациях вызывает нейротоксичность [23]. Токсическое увеличение содержания

Glu в синапсах нейронов головного мозга является пусковым моментом в запуске патологического каскада нарушений, ведущих к гибели нейронов. Одной из причин накопления Glu в синапсах служит нарушение обмена медиаторов основного возбуждающего (Glu) и тормозного нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты (GABA) в глутаматном цикле [10]. В этом цикле астроциты поглощают Glu и GABA из синапса и преобразуют эти нейротрансмиттеры в Gln. Астроцитарный Gln затем переносится в нейрон, выступая в качестве основного предшественника для синтеза нейронального Glu и GABA [24, 25]. Образование Gln является сильно энергозатратным процессом и в условиях снижения образования АТФ при гипоксии и недостаточной активности работающей глутаминсинтетазы происходит накопление Glu и необходимого для синтеза Gln аммиака. Цикл Glu–GABA–Gln объединяет многочисленные клеточные процессы, включая высвобождение, поглощение, синтез и метаболизм нейротрансмиттеров [26, 27]. Все эти про-

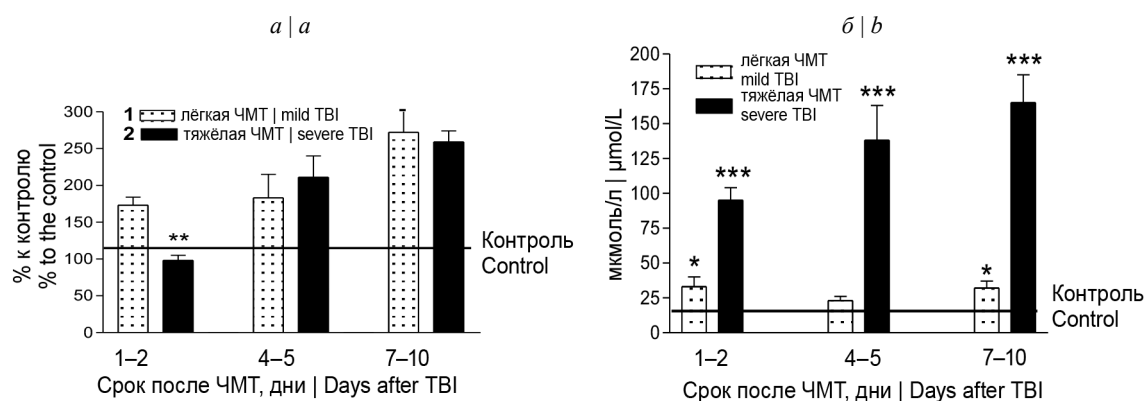


Рис. 2. Динамика содержания аАТ к NMDA (NR2) GluRc (а) и NO (б) в крови детей с лёгкой (ШКГ 14–15) и тяжёлой (ШКГ < 9) ЧМТ. а: ** $p < 0,01$ по сравнению с лёгкой ЧМТ; б: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля ($10,0 \pm 5,0$ мкмоль/л).

Fig. 2. (a, b). The trend in the content of aAb to NMDA (NR2) GluRc (a) and the content of NO (b) in the blood in children with mild (GCS 14–15) and severe (GCS < 9) TBI.

а: ** $p < 0.01$ between groups with mild and severe TBI, b: * — $p < 0.05$, *** — $p < 0.001$ in comparison with control group (10.0 ± 5.0 μmol/L).

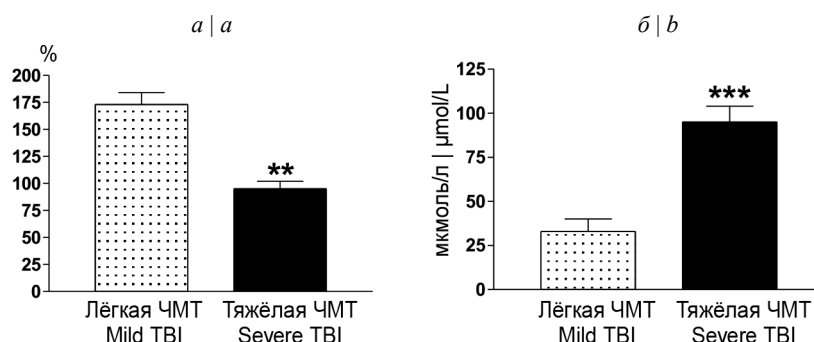


Рис. 3. Уровни аАТ к NMDA (NR2) GluRc (а) и NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) (б) в сыворотке/плазме детей с лёгкой и тяжёлой ЧМТ.

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с лёгкой ЧМТ.

Fig. 3. The level of aAb to NMDA (NR2) GluRc (a) and NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) (b) in the serum/plasma in children with mild and severe TBI.

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ comparing with mild TBI.

цессы глубоко взаимосвязаны и тесно взаимодействуют с клеточным энергетическим метаболизмом [28].

В нашей работе показано, что при нарастании гипоксии и НМК у новорождённых детей в СМЖ увеличивается содержание Glu и аммиака и снижается содержание Gln. Этот факт свидетельствует о нарушении цикла Glu–GABA–Gln, что может быть связано с нарушением энергетического баланса при гипоксии и приводит к нарастанию Glu-нейротоксичности за счёт токсического действия аммиака. Показано, что ион аммиака может оказывать дополнительное к Glu стимулирующее действие на GluRc [29]. Интересно, что сильное падение содержания АТФ было показано нами в образцах лимфоцитов детей с тяжёлой ЧМТ и тяжёлой гипоксией [30]. Установлено также падение уровня АТФ в лимфоцитах, у которых имеются GluRc NMDA-типа [31]. Поскольку Gln является основным предшественником GABA, то при гипоксии в результате токсического увеличения Glu и снижения содержания GABA происходит нарушение соотношения процессов возбуждения/торможения.

Вторым значимым фактом является увеличение токсического действия Glu в присутствии повышенного содержания альбумина. Это обстоятельство необходимо учитывать в терапии геморрагических инсультов, когда усиление нейротоксического действия Glu может

быть связано с попаданием СА вместе с кровью в мозг. Действительно, в наших исследованиях детей с врождённой гидроцефалией и нейролейкозом установлено, что чем тяжелее состояние, тем более высокое содержание Glu и СА наблюдается на фоне нарастания проницаемости ГЭБ у больных. Как показали исследования на культурах нейронов мозжечка крыс, эффект усиления эксайтотоксичности Glu в присутствии СА может быть связан с повреждающим воздействием токсических производных NO (пероксинитрита, диоксида азота, гидроксильного радикала) на ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав липидов мембран нейронов [15].

Большая часть данной работы была посвящена исследованию вовлечённости Glu-рецепторов в патогенез эпилепсии и ЧМТ у детей. Ранее было показано, что при таких формах патологии, как эпилепсия и НМК, увеличивается содержание аутоантител к AMPA- и NMDA-подтипам рецепторов глутамата [8, 9]. В наших исследованиях установлено, что при эпилепсиях у детей разного возраста, а также при пароксизмальных состояниях неэпилептического генеза у новорождённых детей действительно происходит увеличение уровней аАТ к AMPA (GluR1) GluRc. У этих больных и во всех других группах детей с эпилепсиями и пароксизмальными состояниями наблюдается высокое содержание цГМФ — косвенного

показателя концентрации NO. Эти данные свидетельствуют о том, что при судорожных состояниях в механизмах повышения уровней аАТ может участвовать NO. Прямое участие NO (его метаболитов NaNO_2) в процессе повышения уровней аАТ к рецепторам Glu было установлено нами в эксперименте на животных (рис. 1).

Вместе с тем нами выявлены особенности динамики уровней аАТ к GluRc и роли NO в их образовании у детей после ЧМТ разной степени тяжести и различными исходами травмы. Установлено, что уровни аАТ к NMDA GluRc повышаются в сыворотке крови детей с ЧМТ уже с 1-го дня после травмы и продолжают увеличиваться к 10–15-му дню. Разница в динамике состоит в том, что в 1-й день при лёгкой ЧМТ и благоприятном исходе тяжёлой ЧМТ уровни аАТ оказываются значимо повышены, чем у детей с неблагоприятными исходами тяжёлой ЧМТ (табл. 6, рис. 2).

Повышенные уровни аАТ к GluRc у детей с лёгкой ЧМТ и детей с благоприятным исходом тяжёлой ЧМТ в 1-й день может отражать компенсаторные процессы, в которых аАТ выполняют защитную роль — блокируют GluRc и, снижая таким образом гиперстимуляцию GluRc, улучшают состояние мозга ребёнка. При этом небольшое, но значимое увеличение концентраций NO может выполнять роль триггера повышения уровней аАТ путём воздействия на иммунную систему [32]. Дальнейшее повышение содержания NO у больных с тяжёлой ЧМТ может быть связано с развитием вторичной гипоксии головного мозга. Установлено, что аАТ далеко не всегда способны повреждать клетки мозга. аАТ имеют множественные функции, а появление их в крови, прежде всего, отражает наличие повреждаемых мишеней в клетках [33]. Защитный характер увеличения уровней аАТ к NMDA (NR2) GluRc сразу после травмы подтверждается нашими данными о незначительном изменении содержания в плазме крови больных продуктов деградации этих рецепторов — пептидов NR2 [22]. NO, как и Glu, являясь одним из основных нейромедиаторов центральной нервной системы, участвует в процессах пластичности и нейротоксичности опосредованно через циклические превращения его продуктов [34].

Таким образом, в работе показана важная роль взаимосвязи содержания Glu, Gln, аммиака, аутоантител к рецепторам глутамата и NO как в реализации компенсаторно-приспособительных реакций, так и при гипоксических повреждениях мозга детей.

Авторы выражают благодарность профессору Рощалю Леониду Михайловичу за многолетнюю поддержку научных исследований по патогенезу черепно-мозговой травмы у детей, а также глубокую благодарность профессору Жуковой Тамаре Павловне, Кошелю Игорю Васильевичу, Масловой Ольге Ивановне, Яцык Галине Викторовне, при которых были начаты исследования.

Литература

(п.п. 1–5; 7–13; 15–19; 21–29; 31–34 см. References)

6. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г. Оценка гибели нейронов при воздействии глутамата и NO-генерирующих соединений на зернистые клетки мозжечка крыс. *Евразийский союз ученых. Серия: медицинские, биологические и химические науки*. 2023; (6): 15–24. <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.107.1834> <https://elibrary.ru/zxevisi>
14. Цветанова Е.М. *Ликворология*. Киев; 1986.

20. Реутов В.П., Орлов С.Н. Физиологическое значение гуанилатциклазы и роли окиси азота и нитросоединений в регуляции активности этого фермента. *Физиология человека*. 1993; 79(1): 124–37.
30. Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Карасева О.В., Семенова Ж.Б., Пинелис В.Г., Смирнов И.Е. и др. Влияние NO-генерирующих соединений на содержание аденозинтрифосфата в лимфоцитах и связи с уровнями аутоантител к рецепторам глутамата у детей, перенёсших черепно-мозговую травму. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(3): 161–7. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-3-161-167> <https://elibrary.ru/vjvhlht>

References

1. Reutov V.P., Pasikova N.V., Sorokina E.G. Typical pathological process in glutamate neurotoxicity: the role of reactive nitrogen and oxygen species. *Biophysics*. 2024; 69(5): 905–36. <https://doi.org/10.1134/S0006350924701008>
2. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K., et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62(3): 405–96. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>
3. Homola A., Zoremba N., Slais K., Kuhlen R., Syková E. Changes in diffusion parameters, energy-related metabolites and glutamate in the rat cortex after transient hypoxia/ischemia. *Neurosci. Lett.* 2006; 404(1–2): 137–42. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.05.028>
4. Wang Y., Qin Z.H. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. *Apoptosis*. 2010; 15(11): 382–1402. <https://doi.org/10.1007/s10495-010-0481-0>
5. Choi D.W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*. 1988; 1(8): 623–34. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(88\)90162-6](https://doi.org/10.1016/0896-6273(88)90162-6)
6. Reutov V.P., Sorokina E.G., Pinelis V.G. Evaluation of death of neurons under exposure to glutamate and NO-generating compounds on granular cells of rat cerebellum. *Yevraziyskiy soyuz uchenykh. Seriya: meditsinskiye, biologicheskiye i khimicheskiye nauki*. 2023; (6): 15–24. <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.107.1834> <https://elibrary.ru/zxevisi> (in Russian)
7. Reutov V.P., Samosudova N.V., Sorokina E.G. A model of glutamate neurotoxicity and mechanisms of the development of the typical pathological process. *Biophysics*. 2019; 64(2): 233–50. <https://doi.org/10.1134/S0006350919020143>
8. Dambinova S.A., Granstrem O.K., Tourov A., Salluzzo R., Castello F., Izykenova G.A. Monitoring of brain spiking activity and autoantibodies to N-terminus domain of GluR1 subunit of AMPA receptors in blood serum of rats with cobalt-induced epilepsy. *J. Neurochem.* 1998; 71(5): 2088–93. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.71052088.x>
9. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykenova G.A., Zavolokov I.G., Ilyukhina A.Y., Skoromets A.A. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin. Chem.* 2003; 49(10): 1752–62. <https://doi.org/10.1373/49.10.1752>
10. Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J. Neurochem.* 2006; 98(3): 641–53. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x>
11. Visacorp J.K., Wasz-Hockert O., Torma T. The amino acids of cerebrospinal fluid in various diseases affecting the central nervous system. *Ann. Paediatr. Fenn.* 1964; 10(1): 24–35.
12. Heiblim D.I., Evans H.E., Glass L., Agbayani M.M. Child neurology: Amino acid concentrations in cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.* 1978; 35(11): 765–8. <https://doi.org/10.1001/archneur.1978.00500350069015>
13. Tikanoja T., Simell O., Viikari M., Järvenpää A.L. Plasma amino acids in term neonates after a feed of human milk or formula. II. Characteristic changes in individual amino acids. *Acta Paediatr. Scand.* 1982; 71(3): 391–7. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1982.tb09440.x>
14. Tsvetanova E.M. *Liquorology [Likvorologiya]*. Kiev; 1986. (in Russian)
15. Sorokina E.G., Reutov V.P., Pinelis V.G., Vinskaya N.P., Vergun O.V., Khodorov B.I. The mechanism of potentiation of the glutamate-induced neurotoxicity by serum albumin. A possible role of nitric oxide. *Membr. Cell Biol.* 2000; 13(3): 389–96.
16. Arvin B., Neville L.F., Barone F.C., Feuerstein G.Z. The role of inflammation and cytokines in brain injury. *Neurosci. Biobe-*

- hav. Rev. 1996; 20(3): 445–52. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(95\)00026-7](https://doi.org/10.1016/0149-7634(95)00026-7)
17. Bradbury A.W., Murie J.A., Ruckley C.V. Role of the leucocyte in the pathogenesis of vascular disease. *Br. J. Surg.* 1993; 80(12): 1503–12. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800801204>
18. Ley K., Reutershan J. Leucocyte-endothelial interactions in health and disease. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2006; 176(Pt. 2): 97–133. https://doi.org/10.1007/3-540-36028-x_4
19. Hauser B., Matejovic M., Radermacher P. Nitric oxide, leukocytes and microvascular permeability: causality or bystanders? *Crit. Care.* 2008; 12(1): 104. <https://doi.org/10.1186/cc6214>
20. Reutov V.P., Orlov S.N. The physiological significance of guanylate cyclase and the role of nitric oxide and nitro compounds in regulating the activity of this enzyme. *Fiziologiya cheloveka.* 1993; 79(1): 124–37. (in Russian)
21. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Bazarnaya N.A., Meshcheryakov S.V., Reutov V.P., Goryunova A.V., et al. Autoantibodies to glutamate receptors and products of nitric oxide metabolism in serum in children in the acute phase of craniocerebral trauma. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009; 39(4): 329–34. <https://doi.org/10.1007/s11055-009-9147-1>
22. Sorokina E.G., Semenova Z.B., Reutov V.P., Arsenieva E.N., Karaseva O.V., Fisenko A.P., et al. Brain biomarkers in children after mild and severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir. Suppl.* 2021; 131: 103–7. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_22
23. Pal M.M. Glutamate: the master neurotransmitter and its implications in chronic stress and mood disorders. *Front. Hum. Neurosci.* 2021; 15: 722323. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.722323>
24. Andersen J.V., Markussen K.H., Jakobsen E., Schousboe A., Waagepetersen H.S., Rosenberg P.A., et al. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology.* 2021; 196: 108719. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108719>
25. Andersen J.V. The glutamate/GABA-glutamine cycle: insights, updates, and advances. *J. Neurochem.* 2025; 169(3): e70029. <https://doi.org/10.1111/jnc.70029>
26. Andersen J.V., Schousboe A., Verkhratsky A. Astrocyte energy and neurotransmitter metabolism in Alzheimer's disease: Integration of the glutamate/GABA-glutamine cycle. *Prog. Neurobiol.* 2022; 217: 102331. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102331>
27. Andersen J.V., Schousboe A. Glial glutamine homeostasis in health and disease. *Neurochem. Res.* 2023; 48(4): 1100–28. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03771-1>
28. McKenna M.C. The glutamate-glutamine cycle is not stoichiometric: fates of glutamate in brain. *J. Neurosci. Res.* 2007; 85(15): 3347–58. <https://doi.org/10.1002/jnr.21444>
29. Marcadia G., Felipe V., Hermenegildo C., Minana M.D., Grisolia S. Acute ammonia toxicity is mediated by the NMDA type of glutamate receptors. *FEBS Lett.* 1992; 296(1): 67–8. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80404-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80404-5)
30. Sorokina E.G., Reutov V.P., Karaseva O.V., Semenova Zh.B., Pinelis V.G., Smirnov I.E., et al. The effect of no-generating compounds on the lymphocytes' ATP content and the relationship with the levels of autoantibodies to glutamate receptors in children who have suffered a traumatic brain injury. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2024; 27(3): 161–7. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-3-161-167> <https://elibrary.ru/vjvlt> (in Russian)
31. Lombardi G., Dianzani C., Miglio G., Canonico P.L., Fantozzi R. Characterization of ionotropic glutamate receptors in human lymphocytes. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133(6): 936–44. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704134>
32. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat. Immunol.* 2001; 2(10): 907–16. <https://doi.org/10.1038/ni1001-907>
33. Archelos J.J., Hartung H.P. Pathogenetic role of autoantibodies in neurological diseases. *Trends Neurosci.* 2000; 23(7): 317–27. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01575-7](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01575-7)
34. Reutov V.P. Nitric oxide cycle in mammals and the cyclicity principle. *Biochemistry (Moscow).* 2002; 67(3): 293–311. <https://doi.org/10.1023/a:1014832416073>

Сведения об авторах:

Реутов Валентин Палладиевич, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», valentinreutov@mail.ru; **Семанова Жанна Борисовна**, доктор мед. наук, проф., рук. отд. нейротравмы, ГБУЗ города Москвы «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии — Клиника доктора Рошалья» ДЗМ, j.seman@mail.ru; **Карасева Ольга Витальевна**, доктор мед. наук, руководитель отдела сочетанной травмы, анестезиологии-реанимации, ГБУЗ города Москвы «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии — Клиника доктора Рошалья» ДЗМ, karaseva.o@list.ru; **Глоба Оксана Валериевна**, канд. мед. наук, доцент отд-ния психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, globo@nczd.ru; **Кузнецова Людмила Михайловна**, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kuzenkova@nczd.ru; **Пинелис Всеволод Григорьевич**, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, pinelis@mail.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., нач. методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, smirnov@nczd.ru