

## **ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РАДИКАЛЬНО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ**

**Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Демченко В.И., Киршина И.А.**

*ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: savchenkoolga78@rambler.ru*

**В статье приводятся сведения об особенностях антиоксидантного статуса у глубоко недоношенных новорожденных. Приводятся литературные данные о корреляции антиоксидантного статуса и гестационного возраста недоношенных детей. Обсуждается теория кислородно-радикальных болезней у новорождённых. Рассматривается роль оксидативного стресса в генезе развития бронхолёгочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у глубоко недоношенных новорожденных. Дается описание возможных терапевтических стратегий, применяемых с целью уменьшения повреждающего действия свободных радикалов на организм новорождённого. Обсуждаются вопросы генетической изменчивости ферментов антиоксидантной защиты и определение их роли в развитии перинатальных заболеваний у недоношенных детей. Рассматривается роль полиморфизма генов антиоксидантной защиты в разработке превентивных терапевтических стратегий и прогнозирования исходов у глубоко недоношенных детей.**

**Ключевые слова:** недоношенный новорожденный, генетический полиморфизм генов антиоксидантной системы, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярное кровоизлияние, бронхолёгочная дисплазия.

## **POLYMORPHISM OF GENES OF ANTIOXIDATIC ENZYMES AS A RISK FACTOR OF DEVELOPMENT OF THE RADICAL INDUCED DAMAGES IN PREMATURE NEWBORNS**

**Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A., Demchenko V.I., Kirshina I.A.**

*SBEI HPE "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, e-mail: savchenkoolga78@rambler.ru*

**Data on features of the antioxidatic status of small premature newborns are provided in the article. Literature data on correlation of the antioxidatic status and gestational age of a newborn are given. The theory of oxygen and radical illnesses of newborns is discussed. The role of an oxidative stress in a genesis of development of a bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhages and a periventricular leukomalacia of premature newborns is considered. The description of possible therapeutic strategies is given, used to decrease the damaging action of free radicals on the newborn's organisms. Questions of genetic variability of enzymes of antioxidatic protection as well as definition of their role in development of perinatal diseases in premature infants are discussed. The role of a polymorphism of genes of antioxidatic protection in development of preventive therapeutic strategies and predicting the outcomes at small premature children is considered.**

**Keywords:** premature newborn, genetic polymorphism of genes of antioxidatic system, intraventricular hemorrhages, periventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia.

Поиск новых путей снижения заболеваемости недоношенных детей является одной из важнейших задач современной неонатологии. Это является наиболее перспективным на основе междисциплинарного подхода с синтезом новейших достижений как практической, так и фундаментальной науки.

Свободнорадикальное окисление является неизбежным следствием жизни в богатой кислородом атмосфере. Низкий или умеренный уровень свободных радикалов необходим для процессов созревания клеточных структур и играет важную роль в системе защиты

организма. В настоящее время известны три основных класса прооксидантов: ксантинооксидаза, НАДФН-оксидаза и миелопероксидаза.

Антиоксиданты являются ингибиторами окисления, образуются эндогенно или поступают из экзогенных источников. В настоящее время известны следующие эндогенные антиоксиданты: супероксиддисмутаза (СОД), которая преобразует кислород в пероксид водорода, каталаза (КАТ) и глутатионпероксидаза (ГП), преобразующие пероксид водорода в воду и молекулярный кислород.

### **Особенности антиоксидантного статуса у недоношенных новорожденных**

Данные о роли антиоксидантных систем во время эмбрионального и неонатального развития постоянно меняются. Установлено, что антиоксидантная система плода активируется в последнем триместре беременности на фоне активного проникновения через плаценту к плоду не энзимных антиоксидантов. Это своего рода подготовка плода к переходу из внутриутробной гипоксической ( $pO_2$  около 30 мм рт. ст.) в гипероксическую среду ( $pO_2$  около 100 мм рт.ст.) с образованием каскада прооксидантов [20].

Ряд исследований показали, что активность антиоксидантов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) повышается после 20-й недели гестации. Дефицит антиоксидантов у недоношенных детей обусловлен недостатком эндогенной продукции и прекращением поступления их от матери через плаценту. Закономерно, что данная категория детей составляет особую группу новорождённых, угрожаемых по оксидантному стрессу [5,6, 11, 30, 37,42].

Ока с соавторами в своей работе, проведённой совместно с кафедрой физиологии, биохимии и молекулярной биологии, дали сравнительную оценку антиоксидантной защиты у доношенных и недоношенных новорождённых при рождении, через 3 и 72 часа жизни. Результаты показали резкий дисбаланс между окислительными и антиоксидантными системами у недоношенных детей в течение первых 72 часов жизни, а именно: высокую концентрацию гидроперекисей, более низкий уровень токоферола, бета-каротина, мелатонина, церулоплазмина, трансферрина, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [31].

Усугубляет данную ситуацию высокий уровень свободного железа у новорождённых, приводящий к реакции с пероксидом водорода и образованию высокотоксичных гидроксильных радикалов – прооксидантов (реакция Фентона) [38]. Даже относительно высокий уровень антиоксиданта – аскорбиновая кислота, в течение короткого периода времени после рождения мало меняет ситуацию [34].

Morton R. с соавторами в исследовании на животных установили низкие значения СОД у недоношенных моделей до 20 дней постнатальной жизни, а ГП до 100 дней жизни

относительно доношенных моделей. Также было отмечено, что недоношенные модели животных не способны индуцировать СОД и ГП в ответ на окислительный стресс [27].

### **Окислительный стресс в патогенезе развития заболеваний у недоношенных новорожденных**

В настоящее время окислительный стресс рассматривается как один из важнейших факторов в патогенезе многих патологических процессов, протекающих у плода и новорожденного. Низкая эффективность антиоксидантной системы у младенцев не в состоянии противостоять вредному воздействию свободных радикалов, что приводит к повреждению на клеточном, тканевом и органном уровне [24, 25].

В 1988 году Saugstad O.D. с соавторами впервые выдвинул гипотезу, что заболевания неонатального периода по этиологии и патогенезу принадлежат к когорте «кислородно-радикальных болезней» [38]. Позднее данная гипотеза нашла подтверждение в ряде исследований. Низкие значения антиоксидантных ферментов относительно здоровых новорожденных были установлены у детей с задержкой внутриутробного развития. Steinhorn R.H. с соавторами отметили окислительный стресс как причину персистирующей легочной гипертензии у новорожденных (ПЛГ), приводящей к сердечно-легочной недостаточности в первые часы и дни после рождения [44]. Ряд исследований указывает на позитивное влияние СОД на сосудистую сеть легких [41, 49]. Внеклеточная супероксиддисмутаза (СОД3) в большом количестве экспрессируется в легочной ткани и гладкой мускулатуре и выступает в качестве ключевого регулятора вазодилатации и антиоксидантного статуса при ПЛГ [13, 14, 43, 45].

О роли антиоксидантов в патогенезе поражения головного мозга впервые заговорили в 1987 году, когда Эпштейн с соавторами начали исследовательскую работу с использованием трансгенных (Tg) мышей, экспрессирующих в три раза больше обычного количество СОД. У Tg мышей гетерозигот трехкратное увеличение активности цитоплазматической СОД (СОД1) наблюдалось во всех областях мозга, в то время как у гомозигот – пятикратное увеличение активности данного фермента [9,12].

Роль СОД1 при ишемии головного мозга дополнительно подтверждается при исследовании СОД1-дефицитных мышей, у которых после перенесённой церебральной ишемии отмечалось тотальное поражение нейронов головного мозга [22].

Теория кислородно-радикальных болезней нашла своё подтверждение в исследовании Tataranno M.L. с соавторами в 2015 году, которые установили специфические маркеры окислительного стресса в плазме новорожденных с перинатальным поражением головного мозга [46]. Причина данного явления кроется в патогенезе развития внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). У

глубоко недоношенных детей нарушение мозгового кровообращения – основной механизм поражения головного мозга. Важными модуляторами мозгового кровотока в развивающемся мозге являются циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2) и простагландины (P<sub>g</sub>). Продукция ЦОГ-2 индуцируется гипоксией, артериальной гипотонией. Полученные P<sub>g</sub> стимулируют производство и высвобождение мультифункциональных цитокинов, которые осуществляют регуляцию клеточной пролиферации, дифференцировку, апоптоз и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса: сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста-бета и эндотелин-1. Перинатальная гипоксия изменяет механизмы, регулирующие мозговой кровоток, и вызывает каскад биохимических реакций, ведущих к окислительному повреждению головного мозга в результате чрезмерного образования свободных радикалов. Окислительные радикалы, образующиеся при ишемии-реперфузии, приводят к гибели преолигодендроцитов через рецепторный и внецепторный механизмы. При диффузном поражении белого вещества головного мозга отмечается превалирование активированной микроглии, которая вовлекается в продукцию активных форм кислорода и азота [21, 48]. Они дополнительно повреждают преолигодендроциты, находящиеся в стадии ранней дифференцировки [31, 49].

Окислительный стресс рассматривается как одна из причин развития патологии со стороны дыхательной системы [17]. У глубоко недоношенного новорождённого легочная адаптация затруднена в связи с низкими морфологическими, функциональными и особенно биохимическими показателями лёгких. Оксидантный стресс при ничтожно низкой антиоксидантной защите содействует экспрессии цитокинов и инициации воспалительного процесса, что приводит к повреждению эпителия дыхательных путей и дезактивации поверхностно-активного вещества – сурфактанта [29]. Нарушение альвеолярного и сосудистого развития лёгких, воспаление и окислительное повреждение развивающегося легкого – патогенетическая основа развития БЛД.

### **Терапевтические стратегии уменьшения действия свободных радикалов**

В настоящее время множество исследований направлено на поиск методов терапии, уменьшающей действие свободных радикалов. Многие потенциальные терапевтические антиоксиданты уже исследованы, в частности, при заболеваниях новорожденных. Было показано, что окислительные повреждения кишечного тракта были снижены за счет применения СОД, ГП и N-ацетилцистеина [32].

Гипербарическая оксигенация и энтеральное введение глутамина в комбинации с аргинином путем модуляции антиокислительных механизмов защиты показали благоприятные исходы у новорождённых с некротическим энтероколитом (НЭК).

Мелатонин и его метаболиты, являясь сильными антиоксидантами, имеют важное значение в защите от свободных радикалов [26]. В исследованиях было показано, что мелатонин снижает действие свободных радикалов при ишемии тканей различных органов с последующей реперфузией [25]. Gitto E. и др. показали, что лечение мелатонином может уменьшить тяжесть респираторного дистресс синдрома (РДСН) у недоношенных новорожденных, путём купирования воспаления [15, 16]. Кроме того, было показано, что терапия мелатонином снижает тяжесть течения НЭЖ в моделях новорожденных крыс, а также оказывает нейропротективное действие в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных [4, 8, 27, 35]. Sampath V. et al. пришли к выводу, что эндотрахеальное введение рекомбинантного человеческого СОД, мелатонина и сурфактанта может уменьшить повреждение легких у недоношенных новорожденных, получающих механическую вентиляцию при РДСН [40].

Экзогенные антиоксиданты, такие как витамины А, Е и рекомбинантный человеческий СОД считаются в состоянии предотвратить БЛД [7, 9].

СОД широко используется в экспериментальных исследованиях с церебральной ишемией и реперфузией. Однако чрезвычайно короткий период полураспада немодифицированной СОД в течение 6 минут в циркулирующей крови, а также ее неспособность пройти через гематоэнцефалический барьер обусловило безуспешность лечения ишемии головного мозга. Тем не менее модифицированный фермент с увеличенным периодом полураспада, такой как конъюгированный СОД, был успешно использован для уменьшения объёма инфаркта у крыс, которые были подвергнуты очаговой ишемии головного мозга [18, 36].

### **Влияние генетического полиморфизма генов антиоксидантной системы на риск возникновения и тяжесть кислородно-радикальных болезней у глубоко недоношенных детей**

В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что именно полиморфизм единичных нуклеотидов, за счет формирования специфических аллелей генов, вносит важный вклад в особенности развития защитных реакций. Генетическая предрасположенность может включать в себя специфические полиморфизмы, определяющие степень антиоксидантной защиты [1,10].

Полиморфизм генов антиоксидантной защиты широко исследован среди взрослого населения и связан с опасностью возникновения онкологических, нейродегенеративных, эндокринных и офтальмологических заболеваний [47]. Установлена взаимосвязь полиморфизма гена, кодирующего синтез внеклеточной СОД с риском развития обструктивных заболеваний легких [23].

На современном этапе изучение генетической изменчивости ферментов антиоксидантной защиты и определение их роли в развитии перинатальных заболеваний у недоношенных детей приоритетно. Учитывая патогенез заболеваний у недоношенных детей, в основе которого лежит окислительное повреждение, разумно предположить, что полиморфизм генов антиоксидантной защиты влияет на исход заболеваний у данной категории детей и может лечь в основу разработки терапевтических вмешательств и прогнозирования исходов.

Manar M.H. с соавторами на основании исследования небольшой популяции недоношенных новорожденных связали полиморфизм гена кодирующего фермент глутатион-S-трансферазу (GST) с низкой активностью с высоким риском развития БЛД [23].

В исследовании на взрослой популяции установлено, что гетерозиготный вариант полиморфизма гена GST P1 (Ile104Val) был связан с защитным эффектом от хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) у человека в отличие от гомозиготного варианта генотипа, который показал тенденцию к увеличению ХОБЛ [50]. Однако Sampath с соавторами в популяции новорождённых не установили какой-либо связи между данным вариантом полиморфизма гена GST P1 и развитием БЛД [40].

Павлинова Е.Б. провела анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов генов митохондриальной СОД (СОД2) и глутатионцистеинлигазы (GCL) у недоношенных детей из группы риска развития БЛД. Половина детей, развивших БЛД, имели гетерозиготный генотип 129 CT GCLC, а полиморфный генотип 58 TC SOD2 был диагностирован у 25 % пациентов [2,3]. Панченко А.С. в своем исследовании подтвердила, что течение бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей сопровождается высокими показателями прооксидантной и низкими – антиоксидантной активности. Наиболее тесно связанными с развитием БЛД оказались аллели мутантных генов микросомальной эпоксидгидролазы ERHX 1 (Tyr113His), синтазы оксида азота (NOS3) (T786 C), а также СОД2 (C60T) [1]. Противоречивые данные были получены в работе Sutton A. с соавт., где было установлено снижение уровня СОД2 при полиморфизме гена СОД2 (rs4880), однако, исследователи не смогли связать это с высокой частотой развития БЛД у новорожденных [19, 45]. Возможным объяснением данного факта является малое количество СОД2 в легких плода и наличие других дисмутаз, которые могут компенсировать функции СОД2.

В 2012 году Giusti V. с соавторами провели исследование с включением 152 недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 28 недель. Было изучено 10 полиморфизмов генов СОД и КАТ, чтобы оценить их возможную корреляцию с тяжестью перинатальных заболеваний. Уменьшение риска возникновения ПВЛ было связано с rs2536512 полиморфизмом гена внеклеточной СОД (СОД3), а полиморфизм rs8192287 гена

СОД3 показал себя как защитный фактор, предотвращающий ВЖК. Также было установлено, что повышение уровня фермента СОД1 снижает риск РДС, ВЖК и ретинопатии недоношенных (ROP); СОД2 – повышает риск ПВЛ и снижает риск РДС, ВЖК, а СОД3 – уменьшает риск БЛД и ВЖК. Анализ распределения генотипов показал, что гомозиготные пациенты для rs4880 полиморфизма СОД2 имели значительно более низкий гестационный возраст и вес при рождении, в то время как гомозиготные пациенты для rs5746136 полиморфизма СОД2 имели только низкий гестационный возраст [19].

### **Заключение**

Таким образом, на сегодняшний день заболевания неонатального периода можно отнести к когорте «кислородно-радикальных болезней». Группу высокого риска составляют глубоко недоношенные дети, в связи с несостоятельностью их антиоксидантной системы. В настоящее время продолжается активное изучение не только роли последней в развитии перинатальных заболеваний, но и разработка терапевтических вмешательств. Параллельно начаты исследования влияния полиморфизма генов антиоксидантной защиты на тяжесть течения заболеваний у недоношенных детей. Полученные данные противоречивы и поэтому вызывают повышенный интерес исследователей. Более глубокое понимание патогенеза развития БЛД и поражения ЦНС необходимо для выявления недоношенных детей с особо высоким риском развития заболеваний, разработки превентивных терапевтических стратегий и прогнозирования исходов.

### **Список литературы**

1. Панченко А. С. Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Панченко. – Иркутск, 2015. – 242 с.
2. Павлинова Е.Б. Обоснование системной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09/ Павлинова Елена Борисовна. – М., 2012. – 48 с.
3. Павлинова, Е.Б. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов и формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / Е.Б. Павлинова, Н.А. Геппе // Доктор.ру. – 2012. – № 9. – С. 14-20.
4. Alonso-Alconada D. Histological study of the protective effect of melatonin on neural cells after neonatal hypoxia-ischemia / Alonso-Alconada D., Alvarez A., Lacalle J., et al. // *Histol Histopathol.* – 2012. – Vol.27, № 6. – P.771-83.
5. Asikainen T.M. Expression and developmental profile of antioxidant enzymes in human

lung and liver / Asikainen T.M., Raivio K.O., Saksela M., et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 942–49.

6. Asikainen T. Cell-specific expression of manganese superoxide dismutase protein in the lungs of patients with respiratory distress syndrome, chronic lung disease or persistent pulmonary hypertension. / Asikainen T., Heikkilä P., Kaarteenaho-Wiik R., et al. // *J. Pediatr Pulmonol.* – 2001. – Vol. 32. – P. 193–200.

7. Asikainen T.M. Pulmonary antioxidant defenses in the preterm newborn with respiratory distress and bronchopulmonary dysplasia in evolution: implications for antioxidant therapy / Asikainen T.M., White C.W. // *Antioxidants & redox signaling.* – 2004. – Vol.6. – P. 155–67.

8. Balduini W. The use of melatonin in hypoxic-ischemic brain damage: an experimental study / Balduini W1, Carloni S, Perrone S, et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, № 1. – P.119-24.

9. Chan P.H. Brain infarction is not reduced in SOD-1 transgenic mice after a permanent focal cerebral ischemia / Chan P.H., Kamii H., Yang G., et al. // *Neuroreport.* – 1993. – Vol.5, № 3. – P. 293-6.

10. Dahl M. Superoxide dismutase 3 polymorphism associated with reduced lung function in two large populations / Dahl M., Bowler R.P., Juul K., et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol.178. – P.906–12.

11. Davis J.M. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth / Davis J.M., Auten R.L. // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2010. – Vol.15, № 4. – P. 191-5.

12. Ditelberg J.S. Brain injury after perinatal hypoxia-ischemia is exacerbated in copper/zinc superoxide dismutase transgenic mice / Ditelberg J.S., Sheldon R.A., Epstein C.J., et al. // *Pediatr Res.* – 1996. – Vol. 39, № 2. – P. 204-8.

13. Farrow K.N. SOD and inhaled nitric oxide normalize phosphodiesterase 5 expression and activity in neonatal lambs with persistent pulmonary hypertension / Farrow K.N., Lakshminrusimha S., Czech L., et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2010. – Vol.299. – P. 109–16.

14. Farrow K.N. Superoxide dismutase restores eNOS expression and function in resistance pulmonary arteries from neonatal lambs with persistent pulmonary hypertension / Farrow K.N., Lakshminrusimha S., Reda W.J., et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 979–87.

15. Gitto E. Protective role of melatonin in neonatal diseases / Gitto E., Marseglia L., Manti S., et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1-6.

16. Gitto E. Oxidative stress in resuscitation and in ventilation of newborns / Gitto E., Pellegrino S., D'Arrigo S., et al. // *J. European Respiratory.* – 2009. – Vol. 34, № 6. – P. 1461–1469.



17. Gitto E. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin / Gitto E., Reiter R.J., Cordaro S.P. et al. // *American Journal of Perinatology*. – 2004. – Vol. 21, № 4. – P. 209–216.
18. Giusti B. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes as risk factors for oxidative stress-associated complications in preterm infants / Giusti B., Vestrini A., Poggi C., et al. // *Free Radic Res*. – 2012. – Vol.46. – P.1130–1139.
19. Giusti B. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes as risk factors for oxidative stress-associated complications in preterm infants / Giusti B., Vestrini A., Poggi C., et al. // *Free Radic Res*. – 2012. – Vol. 46. – P. 1130–1139.
20. Jauniaux E. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy / Jauniaux E., Burton G.J. // *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. – 2016. – Vol. 45, № 8. – P.775- 85.
21. Kondo T. Reduction of CuZn-superoxide dismutase activity exacerbates neuronal cell injury and edema formation after transient focal cerebral ischemia / Kondo T., Reaume A.G., Huang T.T., et al. // *J Neurosci*. – 1997. – Vol.17, № 11. – P. 4180-4189.
22. Mak J.C. Polymorphisms in manganese superoxide dismutase and catalase genes: functional study in Hong Kong Chinese asthma patients / Mak J.C., Leung H.C., Ho S.P., et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2006. – Vol. 36. – P.440–7.
23. Manar M.H. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia / Manar M.H., Brown M.R., Gauthier T.W., et al. // *J Perinatol*. – 2004. – Vol.24. – P. 30–35.
24. Marseglia L. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods / Marseglia L., D'Angelo G., Manti S., et al. // *Oxid Med Cell Longev*. – 2014. – Vol. 48. – P. 358-375.
25. Marseglia L. Potential Utility of Melatonin in Preeclampsia, Intrauterine Fetal Growth Retardation, and Perinatal Asphyxia / Marseglia L., D'Angelo G., Manti S. et al. // *Reprod Sci*. – 2016. – Vol. 23, № 8. – P. 970-977.
26. Marseglia L. Oxidative Stress-Mediated Damage in Newborns with Necrotizing Enterocolitis: A Possible Role of Melatonin / Marseglia L., D'Angelo G., Manti S., et. al // *Am J Perinatol*. – 2015. – Vol. 32, № 10. – P.905-9.
27. Morton R.L. Effect of oxygen on lung superoxide dismutase activities in premature baboons with bronchopulmonary dysplasia / Morton R.L., Das K.C., Guo X.L., et.al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 1999. – Vol. 276. – P. 64–74.
28. Mutinati M. Oxidative stress in neonatology: a review / Mutinati M., Pantaleo M., Roncetti M., et.al. // *Reproduction in Domestic Animals*. – 2014. – Vol. 49, № 1. – P. 7–16.

29. Nozik-Grayck E. Secretion of extracellular superoxide dismutase in neonatal lungs / Nozik-Grayck E., Dieterle C.S., Piantadosi C.A., E et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 977–84.
30. Oka A. Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms, and prevention / Oka A., Belliveau M.J., Rosenberg P.A., et.al. // *J Neurosci.* – 1993. – Vol. 13, № 4. – P. 1441-53.
31. Oxidative stress in erythrocytes from premature and full-term infants during their first 72th of life / J.J. Ochoa, et al. // *Free Radic. Res.* – 2003. – Vol. 37, № 3. – P. 317-322.
32. Ozdemir R. Antioxidant effects of N-acetylcysteine in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. / Ozdemir R., Yurttutan S., Sari F.N., et al. // *J Pediatr Surg.* – 2012. – Vol.47, № 9. – P. 1652-7.
33. Perrone S. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns / Perrone S.1, Tataranno M.L., Negro S., et al. // *Early Hum Dev.* – 2010. – Vol. 86, № 4. – P. 241-4.
34. Poggi C. Antioxidant strategies and respiratory disease of the preterm newborn: an update / C. Poggi, C. Dani // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2014. – Vol. 24. – P.1-10.
35. Poggi C. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants / Poggi C., Giusti B., Vestri A., et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25. – P.131–34.
36. Qanungo S. Ontogenic profile of some antioxidants and lipid peroxidation in human placental and fetal tissues / Qanungo S., Mukherjea M. // *Mol Cell Biochem.* – 2000. – Vol. 215. – P. 11–19.
37. Saugstad O. D. Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective / Saugstad O. D. // *Biology of the Neonate.* – 2005. – Vol. 88, № 3. – P. 228–36.
38. Saugstad O.D. The oxygen radical disease in neonatology / Saugstad O.D. // *Indian J Pediatr.* – 1989. – Vol. 56, № 5. – P. 585-93.
39. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants / Saugstad O.D. // *Semin Neonatol.* – 2003. – Vol. 8, № 1. – P.39-49.
40. Sampath V. Antioxidant response genes sequence variants and BPD susceptibility in VLBW infants / Sampath V., Garland J.S., Helbling D., et al. // *Pediatr Res.* – 2015. – Vol.77, № 3. – P. 477-83.
41. Sharma S. Lung antioxidant enzymes are regulated by development and increased pulmonary blood flow / Sharma S., Grobe A.C., Wiseman D.A., et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. 960–71.
42. Shah M.R. Cyclic stretch induces inducible nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase in pulmonary artery smooth muscle cells / Shah MR., Wedgwood S., Czech L., et al. // *Int J*

Mol Sc. – 2013. – Vol. 14. – P. 4334–48.

43. Steinhorn R.H. Recombinant human superoxide dismutase enhances the effect of inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension / Steinhorn R.H., Albert G., Swartz D.D., et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol.164, № 5. – P. 834-9.

44. Steinhorn R.H. Developmental differences in endothelium-dependent responses in isolated ovine pulmonary arteries and veins / Steinhorn R.H., Morin F.C., Gugino S.F., et.al. // *Am J Physiol Heart Circ Physio.* – 1993. – Vol. 264. – P. 2162–7.

45. Sutton A. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability / Sutton A., Imbert A., Igoudjil A., et al. // *Pharmacogenet Genomics.* – 2005. – Vol.15. – P.311–9.

46. Tataranno M.L. New antioxidant drugs for neonatal brain injury / Tataranno M.L., Perrone S., Longini M., et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2015. – Vol.20. – P. 1-13.

47. Tuxworth R.I. The Batten disease gene CLN3 is required for the response to oxidative stress / Tuxworth R.I., Chen H., Vivancos V., et al. // *Hum Mol Genet.* – 2011. – Vol. 20, № 10. – P.2037-47.

48. Volpe J.J. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important / Volpe J.J. // *J Child Neurol.* – 2009. – Vol. 24, № 9. – P. 1085-104.

49. Wedgwood S. Apocynin improves oxygenation and increases eNOS in persistent pulmonary hypertension of the newborn / Wedgwood S., Lakshminrusimha S., Farrow K.N., et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2012. – Vol. 302, № 6. – P. 616-26.

50. Zimniak P. Naturally occurring human glutathione S-transferase GSTP1-1 isoforms with isoleucine and valine in position 104 differ in enzymic properties / Zimniak P., Nanduri B., Pikula S., et al. // *Eur J Biochem.* – 1994. – Vol.224. – P.893-9.