

ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ

Павлинова Е.Б.¹, Губич А.А.¹, Власенко Н.Ю.¹, Киршина И.А.¹, Мингаирова А.Г.¹, Полянская Н.А.¹, Савченко О.А.¹, Курмашева Е.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: 123elena@mail.ru

Своевременная диагностика поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей необходима для оценки степени тяжести поражения головного мозга, определения тактики ведения детей в неонатальном периоде, прогноза и исхода заболевания. До сих пор не имеется унифицированных диагностических критериев поражения головного мозга у новорожденных детей. В обзоре приводятся эпидемиологические данные по распространенности поражения ЦНС у новорожденных детей, встречающиеся в отечественной и зарубежной литературе. Основное внимание в работе уделено патогенетическому обоснованию использования различных маркеров при гипоксически-ишемическом, гипоксически-геморрагическом поражении центральной нервной системы. В статье приведены данные, встречающиеся в литературе, по современным маркерам поражения головного мозга в неонатальном периоде. Сообщается о роли генетических полиморфизмов антиоксидантной системы. Уделено внимание полиморфизму генов, участвующих в процессах коагуляции, васкуляризации, высвобождении различных провоспалительных цитокинов, а также роли белков коллагена как факторов риска возникновения внутрижелудочковых кровоизлияний. Более глубокое патогенетическое понимание процессов необходимо для выявления предикторов высокого риска тяжелого поражения ЦНС в неонатальном периоде, разработки превентивной терапевтической стратегии и прогнозирования исходов. Оценка генетических полиморфизмов при рождении может стать критической составляющей принятия решений для того, чтобы своевременно начать нейропротекцию по отношению к детям с различными видами поражения ЦНС в неонатальном периоде.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные новорожденные, маркеры, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, внутрижелудочковые кровоизлияния.

INJURY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORN CHILDREN: NEW OPPORTUNITIES FOR PERSONALIZED DIAGNOSTICS

Pavlinova E.B.¹, Gubich A.A.¹, Vlasenko N.Yu.¹, Kirshina I.A.¹, Mingairova A.G.¹, Polyanskaya N.A.¹, Savchenko O.A.¹, Kurmasheva E.I.¹

¹FSBEI HE «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, e-mail: 123elena@mail.ru

The timely diagnosis of the injury of the central nervous system in newborns is necessary to evaluate the severity of brain damage, determine management strategies for children in the neonatal period, prognosis and outcome of the disease. There are still no unified diagnostic criteria for brain damage in newborns. The review provides epidemiological data on the prevalence of the injury of the central nervous system in newborns found in domestic and foreign literature. The main attention is paid to the pathogenetic substantiation of the application of various markers for hypoxic-ischemic, hypoxic-hemorrhagic lesions of the central nervous system. The article presents data found in the literature on modern markers of brain damage in the neonatal period. The role of genetic polymorphisms of the antioxidant system is reported. Attention is paid to the polymorphism of genes involved in the processes of coagulation, vascularization, releasing of various pro-inflammatory cytokines, as well as the role of collagen proteins as risk factors for intraventricular hemorrhage. A deeper pathogenetic understanding of the processes is necessary to identify high-risk predictors of severe damage of the central nervous system in the neonatal period, to develop a preventive therapeutic strategy and predict outcomes. Evaluation of genetic polymorphisms at birth can become a critical component of decision-making in order to start neuroprotection therapy in a timely manner in relation to the children with various types of central nervous system damage in the neonatal period.

Keywords: newborns, premature newborns, markers, hypoxic-ischemic damage of the central nervous system, intraventricular hemorrhage.

На сегодняшний день не существует унифицированных критериев для определения тяжести, прогноза, исхода поражения центральной нервной системы (ЦНС) в неонатальном периоде. Особенно актуальна данная проблема среди недоношенных новорожденных. Тяжелое поражение ЦНС, возникающее в перинатальном периоде, в последующем нередко приводит к развитию инвалидизирующей патологии и когнитивному обесцениванию. Более глубокое патогенетическое понимание процессов необходимо для выявления предикторов высокого риска развития тяжелого поражения ЦНС при рождении, разработки превентивной терапевтической стратегии и прогнозирования исходов.

Согласно данным отечественных исследователей у 45–68,3% доношенных новорожденных диагностируются гипоксически-ишемические поражения ЦНС [1]. Это значительно превышает показатели зарубежных исследователей, которые сообщают, что новорожденные с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) составляют около 25% всех смертей новорожденных, а ежегодная заболеваемость составляет 1,5 случая на 1000 новорожденных [2, 3]. Высока смертность у детей с тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК). От четверти до половины выживших новорожденных в дальнейшем имеют когнитивные нарушения и/или церебральный паралич [4]. Кроме того, 20% выживших страдают психоневрологическими расстройствами, подтверждая тот факт, что тяжелые ВЖК являются одной из основных педиатрических проблем [5].

Цель исследования: изучить возможность применения патогенетических маркеров как предикторов гипоксически-ишемического, гипоксически-геморрагического поражения ЦНС в неонатальном периоде.

Ключевым моментом диагностики является выявление ранних биомаркеров повреждения головного мозга в неонатальном периоде, которые можно использовать для определения превентивной, терапевтической стратегии, оценки эффективности лечения и определения прогноза. В настоящее время не существует специфического биомаркера, указывающего на вид или степень тяжести поражения ЦНС в неонатальном периоде. Считается, что основным в патогенезе поражения ЦНС в перинатальном периоде является оксидативный стресс, приводящий к образованию избыточного количества свободных радикалов, активных форм кислорода. В 1988 г. Saugstad использовал фразу «кислород-радикальные болезни в неонатологии», чтобы подчеркнуть решающую роль окислительного стресса при широком спектре неонатальных расстройств. Torres-Cuevas I. et al., Poggi C. et al., Chafer-Pericas C. et al., Qin X. et al. акцентируют внимание на поиске маркера именно этого процесса. В ряде современных научных работ в области геномики (Poggi C. et al., Kuzmanic Samija R. et al., Nelson K.B. et al., Chen H.M. et al., Gopel W. et al., Baier R.J.,

Calkavur S. et al.) проводится исследование генетических особенностей у детей с поражением ЦНС различной степени тяжести в неонатальном периоде.

Гомеостаз антиоксидантной системы (АОС) поддерживается внутри- и внеклеточными ферментами – супероксиддисмутазой (СОД), каталазой, глутатионредуктазой, глутатионпероксидазой. Внематочная концентрация кислорода создает большую нагрузку на новорожденного и может быть токсичной для тканей плода. Хотя уровни продукции активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защиты относительно постоянны у млекопитающих, экспрессия ферментов АОС в высоких концентрациях может иметь место только в конце беременности. Соответственно, определение уровня данных ферментов в крови у новорожденных также может служить одним из маркеров степени защиты ЦНС от перинатального поражения ЦНС [6, 7].

Обсуждается роль в системе антирадикальной защиты белка церулоплазмينا, антиоксидантные свойства которого реализуются благодаря его высокой феррооксидазной активности, предотвращающей неферментативные реакции, которые дают начало образованию свободных радикалов и способствуют дальнейшему развитию окислительного стресса [8].

Лоскутова Е.В. и соавторы выявили более высокие значения уровня антиокислительной защиты и малонового диальдегида у поздних недоношенных новорожденных, что авторы связали с большей активностью обменных процессов и устойчивостью к окислительному стрессу в данной группе, таким способом указывая на тот факт, что поздние недоношенные новорожденные лучше адаптированы к условиям гипоксии [9].

В исследовании Фадеевой Н.И. и соавторов повышение в первые сутки после рождения в крови у недоношенных новорожденных концентрации матриксной металлопротеиназы-9, тиобарбитуратреактивных продуктов (малонового диальдегида) при значительном снижении уровня антиоксидантных ферментов каталазы и глутатионпероксидазы было расценено как маркер тяжелого перинатального поражения ЦНС [10].

Poggi et. al. в исследовании, проведенном среди новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель, сообщили, что полиморфизм rs8192287 гена СОД 3 является независимым защитным фактором для предупреждения внутрижелудочковых кровоизлияний. В исследовании было выявлено, что полиморфные варианты генов СОД 1 (GG), СОД 2 (GT), СОД 3 (TGC) снижают риск возникновения ВЖК [11].

Изопростаны, нейропростаны, изофураны и нейрофураны являются биомаркерами окислительного повреждения и перекисного окисления липидов в ткани мозга. Solberg et el.

определили, что концентрация данных веществ в ткани головного мозга была значительно увеличена у поросят в состоянии гипоксии [12].

Chafer-Peticas et al. в исследовании определяли продукты перекисного окисления липидов в пуповинной крови у новорожденных детей с тяжелой ацидезией при рождении. Отмечалось статистически значимое повышение 8-изо-15(R)-простагландина F2 α (8-iso-15(R)-PGF2 α , p=0,01) и общего количества изопропанов (p=0,045) при тяжелой постнатальной ацидемии [12].

Роль оксида азота в патогенезе ишемии двоякая: она может быть защитной или повреждающей, в зависимости от изоформы синтазы оксида азота (NOS) и типа клеток, которые продуцируют оксид азота. Существует две изоформы NOS: конститутивная и индуцибельная (NOS2). Конститутивная NOS активна в эндотелиальных клетках сосудов и называется эндотелиальной синтазой оксида азота (NOS3), в то время как NOS, которая активна в центральной и периферической нервной системах, называется нейрональной синтазой оксида азота (NOS1) [13]. При интенсивном окислительном стрессе оксид азота, продуцируемый NOS1, приводит к гибели нейронов, вызывая повреждение митохондрий, потерю энергии и дальнейшее нарушение гомеостаза кальция. Оксид азота, образованный NOS3, играет защитную роль. Ишемия активирует фермент NOS3 и производит небольшое количество оксида азота с последующим расслаблением кровеносных сосудов и вазодилатацией. Осознание этой двоякой роли NOS и оксида азота в ишемии головного мозга приводит к пониманию необходимости профилактики и лечения ишемического повреждения головного мозга [14].

В исследовании Radenka Kuzmanic Samija et al. предположили роль полиморфизма гена NOS3 в развитии перинатального поражения ЦНС у новорожденных детей. В исследование были включены 110 доношенных и недоношенных детей с ГИЭ и 128 доношенных и недоношенных детей без каких-либо неврологических нарушений после второго года жизни. В исследовании получили ассоциацию rs1800783 (-1474 T / A) - rs1800779 (-922 G > A) и перинатальной ГИЭ. Частота редкого rs1800783-rs1800779 гаплотипа TG в исследовании составила 2% в группе пациентов и 4% в группе контроля; предполагается, что он может играть защитную роль против ГИЭ. Однако авторы сделали вывод о том, что такой показатель вряд ли окажет большой эффект на уровне популяции [13].

В настоящее время в двух исследованиях обнаружена корреляция NOS3-922A (rs1800779) полиморфизма с наличием церебрального паралича у недоношенных детей. В первом исследовании, в котором принимали участие 96 детей с диагностированным позднее церебральным параличом (масса при рождении 1142,8 (358,0), гестационный возраст 27,9

(2,7) недель) и 119 детей – группа контроля (масса при рождении 1141,7 (336,7), гестационный возраст 28,0 (2,8) недель), наблюдались NOS3 A-922G гетерозиготные AG и гомозиготные GG генотипы более часто у пораженных детей. Они также показали ассоциацию функционального миссенс-полиморфизма NOS3 rs1799983 (-894 G / T или Glu298Asp) с церебральным параличом. Во втором исследовании выявили связь между NOS3 промотор-922A (rs1800779) полиморфизмом и преждевременными родами среди кавказских детей с ДЦП, но не обнаружили корреляции для второго анализируемого полиморфизма rs1799983 (-894 G / T) (Glu298Asp) того же гена [15, 16].

Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что гены, участвующие в процессах васкуляризации, коагуляции, воспаления, и их взаимодействие с триггерами окружающей среды могут влиять как на частоту, так и на тяжесть церебральной травмы [17, 18].

ВЖК начинается в герминативном матриксе – месте активного ангиогенеза в развивающемся мозге. Активация и передача сигналов трансформирующим фактором роста- β (TGF- β) необходимы для нормального роста и прорастания кровеносных сосудов в развивающемся мозге, а интегрин $\alpha\nu\beta 8$ опосредует действие TGF- β . У генетически модифицированных мышей с нулевым уровнем интегрина $\beta 8$ развивалось тяжелое внутримозговое кровоизлияние [19].

Аналогичным образом у мышей с мутациями в рецептор-подобной киназе 5(Alk5), альфа-интегрине, аннексине-7, циклическом белке, связывающем аденозин-59-монофосфатный элемент, рецепторе смерти 6, ингибиторе дифференцировки также развивались внутримозговые кровоизлияния, имитирующие тяжелые ВЖК [18].

В исследовании Chen et al. определяли роль полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT). Ген AGT расположен на 1q42-43 сегменте, кодирующем AGT, тогда как rs2067853 расположен на 3'-конце гена AGT. Мутации в гене AGT тесно связаны с возникновением сердечно-цереброваскулярных заболеваний. Lanz и соавторы предположили, что мутация гена AGT может косвенно увеличивать уровень ангиотензина II путем повышения уровня AGT в плазме. Ангиотензин II может вызывать сокращение, гиперплазию и гипертрофию, отложение липидов в артериолах, что приводит к ишемическим изменениям в подкорковых областях и белом веществе головного мозга. Следовательно, определенные полиморфные варианты гена AGT могут привести к ишемическим изменениям в коре головного мозга новорожденного и белом веществе. Chen et al. в исследовании, проведенном среди 96 доношенных и недоношенных новорожденных с ГИЭ, определили, что риск ГИЭ повышается за счет рецессивной гомозиготной мутации GG rs2067853 (A / G) в гене AGT [20-22].

Гены, кодирующие факторы свертывания крови, уже давно считаются генами-кандидатами для определения риска ВЖК. Наиболее широко изученным является фактор V Лейдена (F5) вариант, полиморфизмы гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и протромбина 20210G> А вариант (F2). Вклад полиморфизма F5 в ВЖК был обнаружен в разных популяциях. Замена аминокислоты 506 аргинина на глутамин активирует белок C. Активированный протеин C расщепляет пептидные связи в активированном F5, что приводит к ингибированию пути коагуляции, и вариант обладает гиперкоагуляцией. Gorpel et al. сообщили, что этот полиморфизм был связан с ВЖК 1–2-й степени, но выполнял протективную функцию в отношении паренхиматозного кровоизлияния [23].

В исследовании Gorpel et al. изучались частота и влияние мутаций фактора Лейдена и протромбина G20210A в популяционной когорте из недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Общая распространенность ВЖК была одинаковой у детей с и без протромботических мутаций (18,6% против 16,4% соответственно). Тем не менее у детей с протромботическими мутациями значительно снижался риск развития ВЖК 2-й степени или выше [23].

Точно так же Harteman et al. изучили 17 недоношенных новорожденных с нетипичными ВЖК 4-й степени; атипичные кровоизлияния были определены как происходящие в отсутствие провоцирующих клинических факторов более 96 часов после рождения. 7 из 17 были гетерозиготными по варианту F5, что указывает на связь между этим состоянием гиперкоагуляции и атипичным кровоизлиянием [24]. Недавние исследования показывают, что родственная или неродственная тромбофилия у матерей увеличивает риск перинатального инсульта [25].

Совместное наследование более одного варианта тромбофилии связано с более высоким риском развития тромботических событий, чем с одним полиморфизмом. Таким образом, в дополнение к оценке F5, Harteman et al. исследовали полиморфизмы 677C> Т и 1298A> С у 16 из 17 недоношенных с атипичным перивентрикулярным геморрагическим инфарктом. У 6 был аллель -677 Т, у 4 был вариант -1298 С, а у 4 было гетерозиготное соединение, что свидетельствует о том, что у 14 из 16 новорожденных имелись потенциально вредные полиморфизмы [26].

В исследовании Laura R. Men et al. демонстрирует, что MTHFR 677C> Т полиморфизм и низкая 5-минутная оценка по шкале Апгар аддитивно увеличивают риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний [18].

Имеются данные, что воспалительные цитокины также участвуют в развитии перинатальной травмы головного мозга. Гипоксия приводит к потере барьерной функции гематоэнцефалического барьера и нарушению плотных соединений белков, в результате

цитокины из периферического кровообращения напрямую могут проникать в мозг недоношенного ребенка. К тому же цитокины, секретируемые клетками иммунной системы, также могут синтезироваться в центральной нервной системе, действуя как сигнал передачи в развивающемся мозге. Определение именно полиморфизма генов различных провоспалительных цитокинов кажется достаточно перспективным для установления риска тяжелого поражения ЦНС в неонатальном периоде, нежели просто определение уровня цитокинов в крови.

Vaier оценил роль полиморфизма гена IL-1 β 511C>T у 215 новорожденных с очень низкой массой тела; IL-1 β -511 аллель T был связан с повышенным риском развития ВЖК. Одна треть детей с аллелем T перенесли ВЖК по сравнению с 14% детей с аллелем C. Частота перивентрикулярной лейкомаляции была также повышена в основном у детей с генотипом CT. Из-за ассоциации хориоамнионита и перивентрикулярной лейкомаляции Vaier оценил взаимодействие колонизации *ureaplasma urealyticum* и аллеля IL-1 β 511T по частоте и тяжести как ВЖК, так и перивентрикулярной лейкомаляции. В соответствии с докладом Левитона и соавт. не было взаимодействия для этих триггеров у новорожденных с ВЖК. Напротив, дети с аллелем 511T и *ureaplasma urealyticum* подвергались большему риску перивентрикулярной лейкомаляции, чем дети с одним или ни одним из этих триггеров, что предполагает взаимодействие между генами и средой [27, 28].

Хардинг и соавт. сообщили, что у 151 недоношенного новорожденного с генотипом CC IL-6-174 значительно увеличивается риск развития ВЖК и нарушения развития нервной системы в возрасте двух лет. Напротив, изучая тот же полиморфизм, ни Vaier, ни Ruckman и соавторы не обнаружили какой-либо связи между IL-6 и ВЖК у недоношенных [29].

Интересное исследование провели Calckavur et al., где рассматривали полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (TNF α , 308G> A) и интерлейкина-6 (IL6, 174G> C), уровень белка TNF- α в спинномозговой жидкости, генетические протромботические дефекты (мутации генов протромбина G20210A, фактора V Leiden G1691A и полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T), их влияние на краткосрочные неврологические исходы после перенесенной перинатальной гипоксии и ишемии и их потенциальное значение как неврологических предикторов исхода. В результате была выявлена значительная разница в распределении мутации IL6 174G> C между пациентами и контрольной группой ($p=0,002$): генотип CC значительно чаще встречался в группе пациентов (в 4,18 раза), чем в контрольной группе. Интересно, что, несмотря на отсутствие значимой связи между стадией ГИЭ и генотипом IL6 174G> C, 56,3% пациентов с 1-й стадией ГИЭ имели фенотип GC по сравнению только с 7,7% пациентов с 3-й стадией ГИЭ. Ни один из четырех детей, которые умерли во время наблюдения, не имели

IL6 174GC генотип. Эти результаты предполагают, что генотип IL6 174GC может выполнять защитную роль [30].

В ряде исследований изучается роль белков коллагена и изменения стенки сосудов как факторов риска возникновения ВЖК. Усеченные мутации в мышинном Col4A1 приводят к кровоизлиянию в головном мозге как у новорожденных, так и у взрослых мышей; такие мутации были зарегистрированы у детей с врожденной порэнцефалией, фетальными ВЖК [31].

Заключение. Восприимчивость к оксидативному стрессу в перинатальном периоде указывает на то, что профилактическое использование антиоксидантов может помочь предотвратить или по крайней мере уменьшить связанные с окислительным стрессом заболевания у новорожденных. Некоторые из наиболее многообещающих нейропротекторных агентов, оцененных международной группой нейробиологов, включают мелатонин, эритропоэтин, вдыхаемый ксенон и аргон, аллопуринол, стволовые клетки, магний [32]. Часть из них действуют как антиоксиданты, «сборщики» образующихся свободных радикалов и свободного железа, некоторые из них обладают антиапоптотическим действием, другие препятствуют эксцитаторной токсичности через стабилизацию мембран нервных клеток, обладают нейротрофическим и противовоспалительным эффектом [32-34].

С учетом современных достижений в области геномики актуальным является изучение определенных генетических полиморфизмов, которые прямо или опосредованно играют роль в развитии перинатального поражения ЦНС. Исследование генетических полиморфизмов кажется более обоснованным, поскольку, таким образом, назначение превентивной стратегии происходит не всем детям, а только входящим в группу риска.

Тем не менее определение биомаркеров поражения ЦНС в неонатальном периоде может иметь решающее значение для изменений в документах по оказанию помощи новорожденным доношенным и недоношенным детям. Идентификация определенных изменений генов позволит разработать пренатальную диагностику и/или профилактическую терапию. Немаловажным является определение группы риска новорожденных детей, у которых могут развиваться тяжелые формы неонатального поражения ЦНС, для начала своевременной нейропротекции с целью предупреждения нежелательных исходов.

Список литературы

1. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 528 с.

2. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan I., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015. vol. 385. Iss. 9966. P. 430-440. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
3. Kurinczuk J.J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2010. vol. 86. Iss. 6. P. 329-338. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010.
4. Nongena P., Ederies A., Azzopardi D.V., Edwards A.D. Confidence in the prediction of neurodevelopmental outcome by cranial ultrasound and MRI in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2010. vol. 95. no. 6. P. 388-390. DOI: 10.1136/adc.2009.168997.
5. Luu T.M., Ment L., Allan W., Schneider K., Vohr B.R. Executive and memory function in adolescents born very preterm. *Pediatrics*. 2011. vol. 127. no. 3. P. 639-646. DOI: 10.1542/peds.2010-1421.
6. Torres-Cuevas I., Parra-Llorca A., Sanchez-Illana A., Nunez-Ramiro A., Kuligowski J., Chafer-Pericas C., Cernada M., Escobar J., Vento M. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biology*. 2017. vol. 12. P. 674-681. DOI:10.1016/j.redox.2017.03.011.
7. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatrics*. 2015. vol. 169. no. 4. P. 397-403. DOI:10.1001/jamapediatrics.2014.3269.
8. Dubick M.A., Barr J.L., Keen C.L., Atkins J.L. Ceruloplasmin and hypoferrremia: studies in burn and non-burn trauma patients. *Antioxidants*. 2015. vol. 4. no. 1. P. 153-169. DOI: 10.3390/antiox4010153.
9. Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Валеева И.Х., Полякова О.И., Вахитова Л.Ф., Шибалова О.Н., Нуриахметова И.Т., Шарафутдинова Э.А., Сафиуллин Т.Р. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. № 5. С. 135-138. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-135-138.
10. Фадеева Н.И., Ховалыг Н.М., Ремнева О.В. Оксидантно-антиоксидантный статус недоношенных новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. № 3. С.26-30.
11. Poggi C., Giusti B., Vestri A., Pasquini E., Abbate R., Dani C. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012. vol. 25. Issue sup. 4. P. 123-126. DOI: 10.3109/14767058.2012.714976.
12. Chafer-Pericas C., Cernada M., Rahkonen L., Stefanovic V., Andersson S., Vento M. Preliminary case control study to establish the correlation between novel peroxidation biomarkers in

- cord serum and the severity of hypoxic ischemic encephalopathy. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016. vol. 97. P. 244-249. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.006.
13. Kuzmanic Samija R., Primorac D., Resic B., Lozic B., Krzelj V., Tomasovic M., Stoini E., Samanovic L., Benzon B., Pehlic M., Boraska V., Zemunik T. Association of NOS3 tag polymorphisms with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Croatian medical journal*. 2011. vol. 52. no. 3. P. 396–402. DOI: 10.3325/cmj.2011.52.396.
14. Endres M., Laufs U., Liao J.K., Moskowitz M.A. Targeting eNOS for stroke protection. *Trends in Neurosciences*. 2004. vol. 27. Iss. 5. P. 283-289. DOI:10.1016/j.tins.2004.03.009.
15. Nelson K.B., Dambrosia J.M., Iovannisci D.M., Cheng S., Grether J.K., Lammer E. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatric Research*. 2005. vol. 57. no. 4. P. 494-499. DOI:10.1203/01.PDR.0000156477.00386.E7.
16. Gibson C.S., MacLennan A.H., Dekker G.A., Goldwater P.N., Dambrosia J.M., Munroe D.J., Tsang S., Stewart C., Nelson K.B. Genetic polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Obstetrics and Gynecology*. 2007. vol. 109. no. 2. P. 384-391. DOI: 10.1097/01.AOG.0000252712.62241.1a.
17. Miller S.P., Wu Y.W., Lee J., Lammer E.J., Iovannisci D.M., Glidden D.V., Bonifacio S.L., Collins A., Shaw G.M., Barkovich A.J., Ferriero D.M. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. *Stroke*. 2006. vol. 37. no. 11. P. 2678- 2683. DOI:10.1161/01.STR.0000244810.91105.c9.
18. Ment L.R., Aden U., Lin A., Kwon S. H., Choi M., Hallman M., Lifton R.P., Zhang H., Bauer C.R. Gene-environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates. *Pediatric research*. 2014. vol. 75. no. 1-2. P. 241-250. DOI:10.1038/pr.2013.195.
19. Zhu J., Motejlek K., Wang D., Zang K., Schmidt A., Reichardt L.F. Beta8 integrins are required for vascular morphogenesis in mouse embryos. *Development*. 2002. vol. 129. no. 12. P. 2891–2903.
20. Chen H.M., Gao L.X., Wang J.J., Gao C. The correlation between AGT gene polymorphism and neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019. vol. 23. no. 5. P. 2194-2199. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17266.
21. Gormle Y.K., Bevan S., Markus H.S. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin system and cerebral small vessel disease. *Cerebrovascular Diseases*. 2007. vol. 23. no. 2-3. P. 148-155.
22. Lanz J.R., Pereira A.C., Lemos P.A., Martinez E., Krieger J.E. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with coronary artery disease severity. *Clin. Chim. Acta*. 2005. vol. 362. Iss. 1-2. P. 176-181. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.06.004.

23. Gopel W., Gortner L., Kohlmann T., Schultz C., Moller J. Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. *Acta Paediatrica*. 2001. vol. 90. no. 9. P.1021–1024. DOI: 10.1080/080352501316978101.
24. Harteman J.C., Groenendaal F., van Haastert I.C. Liem K.D., Stroink H., Bierings M.B., Huisman A., de Vries L.S. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2012. vol. 54. no. 2. P. 140–147. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04135.x.
25. Chabrier S., Husson B., Dinomais M., Landrieu P., Nguyen The Tich S. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. *Thrombosis Research*. 2011. vol. 127. Iss. 1. P. 13-22. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.10.003.
26. Harteman J.C., Groenendaal F., Benders M.J., Huisman A., Blom H.J., de Vries L.S. Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatric Research*. 2013. vol. 73. no. 1. P. 80–86. DOI: 10.1038/pr.2012.150.
27. Baier R.J. Genetics of perinatal brain injury in the preterm infant. *Frontiers in Bioscience*. 2006. vol. 11. P. 1371–1387. DOI: 10.2741/1890.
28. Leviton A., Allred E.N., Dammann O., Engelke S., Fichorova R.N., Hirtz D., Kuban K.C., Ment L.R., O'shea T.M., Paneth N., Shah B., Schreiber M.D. Systemic inflammation, intraventricular hemorrhage, and white matter injury. *Journal of Child Neurology*. 2012. vol. 28. no. 12. P. 1637-1645. DOI: 10.1177/0883073812463068.
29. Qin X., Cheng J., Zhong Y., Mahgoub O.K., Akter F., Fan Y. Aldughaim M., Xie Q., Qin L., Gu L., Jian Z., Xiong X., Liu R. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2019. vol. 12. no. 88. DOI:10.3389/fnmol.2019.00088.
30. Calkavur S., Akisu M., Olukman O., Balim Z., Berdeli A., Cakmak B. Koroglu O., Yalaz M., Kultursay N. Genetic factors that influence short-term neurodevelopmental outcome in term hypoxic-ischaemic encephalopathic neonates. *Journal of International Medical Research*. 2011. vol. 39. no. 5. P. 1744–1756. DOI:10.1177/147323001103900517.
31. de Vries L.S., Koopman C., Groenendaal F., Van Schooneveld M., Verheijen F.W., Verbeek E., Witkamp T.D., van der Worp H.B., Mancini G. COL4A1 mutation in two preterm siblings with antenatal onset of parenchymal hemorrhage. *Annals of Neurology*. 2009. vol. 65. no. 1. P. 12-18. DOI:10.1002/ana.21525.
32. Martinello K., Hart A.R., Yap S., Mitra S., Robertson N.J. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 2017. vol. 102. no.4. P. 346–358. DOI:10.1136/archdischild-2015-309639.

33. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *Journal of Pineal Research*. 2013. vol. 54. no. 3. P. 245-257. DOI: 10.1111/jpi.12010.
34. Granger D.N., Kviety P.R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept. *Redox Biology*. 2015. vol. 6. P. 524–551. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.020.