

Полиморфизм генов антиоксидантной защиты как предиктор неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей

О.А. Савченко, Е.Б. Павлинова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Polymorphism of antioxidant defense genes as a predictor of unfavorable neurological outcomes in preterm children

O.A. Savchenko, E.B. Pavlinova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

В настоящее время оксидативный стресс рассматривается как один из важнейших факторов в развитии многих патологических процессов, протекающих у новорожденного.

Цель исследования. Установить взаимосвязь полиморфизма генов, кодирующих антиоксидантные ферменты (глутамилцистеинлигазу, манганин-супероксиддисмутазу) с неблагоприятными неврологическими исходами у недоношенных детей в различные возрастные периоды.

Материалы и методы. В проспективное когортное сплошное исследование включен 151 недоношенный ребенок с гестационным возрастом 26–32 нед и массой тела 590–1990 г. У детей брали образцы пуповинной крови для определения аллельных полиморфизмов 4 генетических маркеров: гена *SOD2* rs4880 (с.47C>T, p.Ala16Val), гена *SOD2* rs1141718 (с.58T>C, p.Thr58Ile), гена *SOD2* rs11575993 (с.60C>T, p.Leu58Phe), гена *GCLC* rs17883901 (с.–129 C>T). Детей по группам распределяли на основании оценки неврологических исходов в следующих контрольных точках: 1-я контрольная точка — момент выписки из стационара, 2-я контрольная точка — скорректированный возраст 1 год жизни, 3-я контрольная точка — 4 года жизни.

Результаты. Установлено увеличение когорты детей с неблагоприятными неврологическими исходами с 36,4% на момент выписки из стационара до 70% к четырехлетнему возрасту. Дети, пополнившие когорту с неблагоприятными неврологическими исходами, в 1 год скорректированного возраста были носителями варианта 47C>T (rs4880) в гене митохондриальной супероксиддисмутазы (*SOD2*), а к 4 годам жизни — гетерозиготного варианта —129 C>T (rs17883901) гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы (*GCLC*) и варианта rs4880 митохондриальной супероксиддисмутазы (*SOD2*). У детей с благоприятным неврологическим исходом в 1 год скорректированного возраста чаще диагностирован гомозиготные варианты 47 C>C (rs4880) и 60 C>C (rs11575993) гена *SOD2*, а в возрасте 4 года жизни — гомозиготные варианты 129 C>C (rs17883901) гена *GCLC* и 47 T>T (rs4880) гена *SOD2*.

Заключение. Изучение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов позволит установить группу риска детей, подверженных свободнорадикальному повреждению центральной нервной системы, и начать нейропротективную терапию с включением антиоксидантных методов лечения.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, генетический полиморфизм генов антиоксидантной системы, неврологический исход.

Для цитирования: Савченко О.А., Павлинова Е.Б. Полиморфизм генов антиоксидантной защиты как предиктор неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(4): 37–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-37-44

Currently, oxidative stress is considered as one of the most important factors in the pathogenesis of many pathological processes occurring in the newborn baby.

Purpose. To establish the relationship of the polymorphism of genes, encoding antioxidant enzymes (glutamyl cysteine ligase, manganese superoxide dismutase) with unfavorable neurological outcomes in preterm children at various age periods.

Material and methods. A prospective cohort continuous study included 151 preterm children, with a gestational age of 26–32 weeks and body weight of 590–1990 grams. Cord blood was sampled in children to determine allelic polymorphisms of 4 genetic markers: the *SOD2* gene rs4880 (с.47C>T, p.Ala16Val), the *SOD2* gene rs1141718 (с.58T>C, p.Thr58Ile), the *SOD2* gene rs11575993 (с.60C>T, p.Leu58Phe), *GCLC* gene rs17883901 (с.–129 C>T). The division of children into groups was carried out based on the assessment of neurological outcomes at the following control points: 1 control point — at the time of discharge from hospital, 2 control point — corrected age of 1 year of life, 3 control point — 4 years of life.

Results. The cohort of children with unfavorable neurological outcomes was found to increase from 36.4% at the time of hospital discharge to 70% by the age of 4 years. Children who joined the cohort of children with unfavorable neurological outcomes at corrected age of 1 year of life were carriers of 47 CT of the gene of the mitochondrial superoxide dismutase (*SOD2*) rs4880, and those, attached by 4 years of age, were carriers of heterozygous 129 CT genotype of the gene of the catalytic subunit of glutamate cysteine ligase (*GCLC*) rs17883901 and 47 CT mitochondrial superoxide dismutase (*SOD2*) rs4880. Children with a favorable neurological outcome at corrected age of 1 year of life were more often diagnosed with homozygous 47 CC genotype of *SOD2* rs4880 and 60 CC *SOD2* rs11575993, and at the age of 4 years of life — with homozygous 129 CC genotype of *GCLC* rs17883901 gene and 47 TT *SOD2* rs4880.

Conclusion. The study of single nucleotide exchange in the antioxidant enzyme genes will establish the risk group of children exposed to free-radical injuries of CNS and begin neuroprotective therapy with the inclusion of antioxidant treatment.

Key words: premature newborn, genetic polymorphism of antioxidant system genes, neurological outcome.

For citation: Savchenko O.A., Pavlinova E.B. Polymorphism of antioxidant defense genes as a predictor of unfavorable neurological outcomes in preterm children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(4): 37–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-37-44

Заболевания неонатального периода по этиологии и патогенезу принадлежат к когорте «кислородно-радикальных болезней» [1]. В группе особого риска находятся преждевременно рожденные дети. Незрелость антиоксидантной системы плода, рождение на фоне эндогенного дефицита антиоксидантов, «окислительный взрыв» при рождении и высокий уровень свободных радикалов в раннем неонатальном периоде приводят к повреждению организма на клеточном уровне [2].

Особую тревогу вызывает повреждение центральной нервной системы (ЦНС). Поражение головного мозга у недоношенных детей имеет многофакторный патогенез, в котором особое место занимает свободнорадикальный механизм. Возникающее на фоне гиперпродукции активных форм кислорода нейровоспаление через апоптоз клеток приводит к повреждению пре- и олигодендроцитов, находящихся в стадии ранней дифференцировки [3–5].

Интенсивное развитие биомедицинских исследований в области геномики, молекулярных основ патогенеза заболеваний привело к изучению однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов [3]. Это позволит установить группу риска детей, подверженных свободнорадикальному повреждению ЦНС, спрогнозировать неврологические исходы у детей данной категории и начать ранние превентивные терапевтические мероприятия.

Цель исследования: установить взаимосвязь полиморфизма генов, кодирующих антиоксидантные ферменты (глутамилцистеинлигазу, манганинсупероксиддисмутазу) с неблагоприятными неврологическими исходами у недоношенных детей в различные возрастные периоды.

Характеристика детей и методы исследования

В проспективное когортное сплошное исследование включен 151 недоношенный новорожденный ребенок. Дети родились и получали лечение в Городском клиническом перинатальном центре г. Омска. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол №118 от 12.03.2020).

Критерии включения в исследование: недоношенность новорожденного с гестационным возрастом 26–32 нед и массой тела при рождении 590–1990 г.

Критерии исключения: недоношенность в сочетании с врожденными пороками сердца (кроме откры-

того артериального протока и открытого овального окна), врожденными пороками развития головного мозга по данным методов нейровизуализации, генетические заболевания.

Согласно дизайну исследования распределение по группам проводили на основании оценки неврологических исходов у детей, рожденных недоношенными, в контрольных точках исследования: момент выписки из стационара — 1-я контрольная точка, 1 год скорректированного возраста — 2-я контрольная точка, возраст 4 года жизни — 3-я контрольная точка (см. рисунок).

У всех новорожденных брали образцы пуповинной крови для идентификации точечных мутаций методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитарной фракции с использованием комплекса реагентов SNP-экспресс («Литех», Москва). У новорожденных определяли аллельный полиморфизм 4 генетических маркеров:

- полиморфизм T58C гена *SOD2*, в котором тимин в позиции 58 (3-й экзон) замещен на цитозин, что приводит к изменению аминокислоты изолейцина на треонин в синтезируемом ферменте и способствует снижению его активности [4];
- полиморфизм C60T гена *SOD2*, в котором цитозин в позиции 60 (3-й экзон) замещен на тимин, что приводит к замене аминокислоты лейцина на фенилаланин и изменению уровня фермента [4];
- полиморфизм C47T гена *SOD2* с заменой цитозина на тимин в позиции 47 (2-й экзон); в результате в транслируемом белке аланин замещается валином, что приводит к накоплению супероксида в матриксе и большей выраженности окислительных повреждений митохондриальной ДНК [5];
- полиморфизм C129T гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы *GCLC* (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit), который заключается в точечной замене в позиции 129 цитозина на тимин [6].

Статистическая обработка полученной информации включала формирование базы данных с учетом клинической, лабораторной и морфофункциональной характеристик групп с использованием программы Microsoft Office Excel-2003 для работы с электронными таблицами. Для статистической обработки материала использовали пакет прикладных программ Statistica v. 6.1. Проверку статистических гипотез проводили путем выявления различий в сравниваемых группах с применением теста Вальда–Вольфовица, критерия *U* Манна–Уитни. При статистических расчетах критический уровень ошибки *p* считали равным 0,05. Сравнение групп по бинарному признаку, относительных частот внутри одной группы, в двух независимых группах проводили путем построения четырехпольных таблиц абсолютных частот согласно проверке нулевой статистической гипотезы

© Савченко О.А., Павлинова Е.Б., 2024

Адрес для корреспонденции: Павлинова Елена Борисовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом дополнительного последипломного образования, проректор по учебной работе Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6444–1871
Савченко Ольга Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного последипломного образования Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2035–5653
644099 Омск, ул. Ленина, д. 12

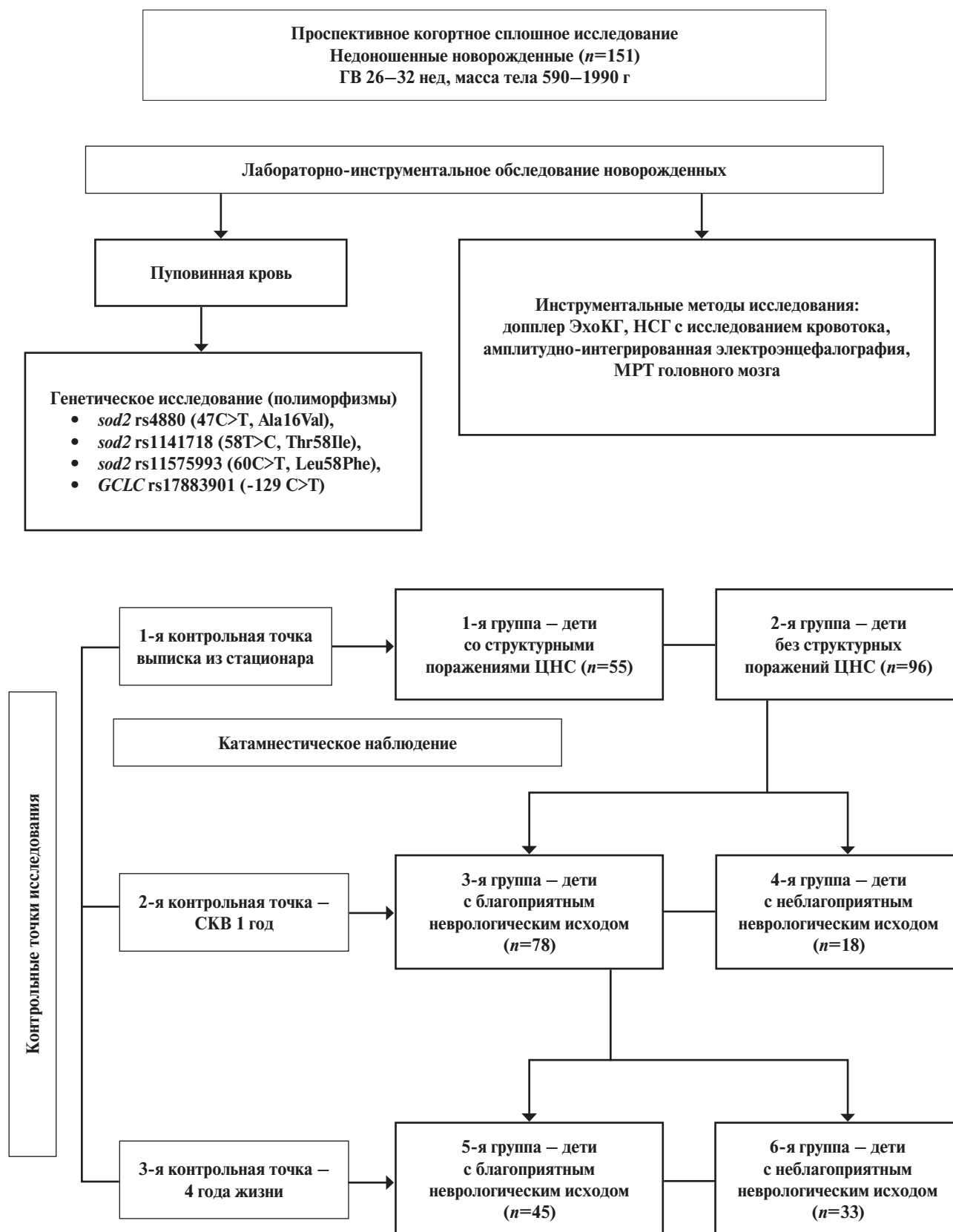


Рисунок. Дизайн клинического исследования.

ГВ — гестационный возраст; ЭхоКГ — эхокардиография; НСГ — нейросонография; МРТ — магнитно-резонансная томография; СКВ — скорректированный возраст.

Figer. Clinical study design.

о равенстве относительных частот в двух популяциях с использованием точного двустороннего критерия Фишера, критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты

В 1-й контрольной точке исследования все дети были разделены на две группы: 1-я группа — дети без структурных поражений ЦНС ($n=96$) и 2-я группа — недоношенные дети со структурными поражениями ЦНС ($n=55$). Структурные поражения головного мозга представлены внутрижелудочковым кровоизлиянием I степени ($n=16$; 29%) и II степени ($n=15$, 27,3%); перивентрикулярной лейкомаляцией ($n=6$; 10,9%); поражением мозга, характерным для внутриутробной инфекции ($n=4$; 7%); внутрижелудочковым кровоизлиянием II–III степени в сочетании с перивентрикулярной лейкомаляцией ($n=3$; 5,5%); внутрижелудочковым кровоизлиянием III степени с перивентрикулярной лейкомаляцией с внутренней ассиметричной порэнцефалической гидроцефалией ($n=1$; 1,8%); парен-

химатозным кровоизлиянием ($n=3$; 5,5%); ишемическим инсультом ($n=3$; 5,5%); кровоизлиянием в мозжечок ($n=1$; 1,8%); ишемическим поражением базальных ядер ($n=3$; 5,5%).

Дети исследуемых групп не имели статистически значимых различий по массе тела при рождении ($p=0,157$) и гестационному возрасту ($p=0,053$): в 1-й группе масса тела составила 1420 [1125; 1530] г, гестационный возраст 31 [29; 33] нед, а во 2-й группе — 1270,5 [990; 1490] г, гестационный возраст — 30 [28; 32] нед. В результате исследования не установлено статистически значимых различий по частоте генотипов по исследованным полиморфизмам гена (см. таблицу).

Во 2-й контрольной точке исследования группа детей без структурных поражений ЦНС на момент выписки из стационара ($n=96$) в скорректированном возрасте 1 год по неврологическим исходам разделилась на следующие группы: 3-я группа — с благоприятным исходом ($n=78$) и 4-я группа — с неблагоприятным исходом ($n=18$). Дети этих подгрупп не имели статистически значимых различий по массе

Таблица. Распределение генотипов полиморфных вариантов генов GCLC и SOD2 у недоношенных детей с благоприятными и неблагоприятными неврологическими исходами в различные возрастные периоды

Table. Division of genotypes of polymorphic variants of GCLC and SOD2 genes in preterm children with favorable and unfavorable neurological outcomes at various age periods

Полиморфизм	Генотип	Выписка из стационара			СКВ 1 год			4 года жизни		
		1-я группа ($n=96$)	2-я группа ($n=55$)	p	3-я группа ($n=78$)	4-я группа ($n=18$)	p	5-я группа ($n=45$)	6-я группа ($n=33$)	p
sod2 47C>T	47 CC	23 (24,4%)	12 (22,6%)	0,764	37 (47,6%)	3 (16,7%)	0,017*	21 (47 %)	11 (33%)	0,236
	47 TT	33 (34,1%)	20 (35,5%)	0,805	30 (38,1%)	4 (22,2%)	0,194	19 (42%)	0	0,0001*
	47 CT	40 (41,5%)	23 (41,9%)	0,985	11 (14,3%)	11 (61,1%)	<0,001*	5 (11%)	22 (67%)	<0,001*
sod2 58T>C	58 CC	0	0	1	0	0	1	0	0	1
	58 TT	96 (100%)	53 (97%)	0,254	78 (100%)	18 (100%)	1	45 (100%)	33 (100%)	1
	58 TC	0	2 (3%)	0,254	0	0	1	0	0	1
sod2 60 C>T	60 CC	94 (98%)	55 (100%)	0,91	78 (100%)	17 (94%)	0,036*	45 (100%)	33 (100%)	1,0
	60 TT	0	0	0,68	0	0	1	0	0	1
	60 CT	2 (2%)	0	0,91	0	1 (6%)	0,252	0	0	1
GCLC 129 C>T	129 CC	91 (95%)	48 (87%)	0,10	74 (95,2%)	17 (95,7%)	0,941	45 (100%)	22 (66,7%)	0,0000*
	129 TT	0	0	1	0	0	1	0	0	1
	129 CT	5 (5%)	7 (13%)	0,10	4 (4,8%)	1 (4,3%)	0,941	0	11 (34,3%)	0,0000*

Примечание. СКВ — скорректированный возраст; * — различия между подгруппами статистически значимы (критерий χ^2); 1, 3 и 5-я группы — благоприятный неврологический исход; группы 2, 4 и 6-я — неблагоприятный неврологический исход.

тела при рождении ($p=0,860$) и гестационному возрасту ($p=0,751$): в 3-й группе масса тела составила 1420 [1200; 1520] г, гестационный возраст 32 [30; 33] нед, в 4-й группе масса тела — 1480 [1190; 1520] г, гестационный возраст — 31 [29; 33] нед. У детей 3-й группы были диагностированы гомозиготные варианты в гене *SOD2* 47 C>C (rs4880) ($\chi^2=5,7$; $p<0,05$) и 60 C>C (rs11575993) ($\chi^2=4,38$; $p<0,05$). У детей 4-й группы диагностировано носительство варианта 47C>T (rs4880) в гене *SOD2* ($\chi^2=18,3$; $p<0,05$; см. таблицу).

К скорректированному возрасту 1 год число детей в группе с неврологическими нарушениями увеличилось на 18 и составило 73 (48%). У детей, которые не имели структурных поражений ЦНС на момент выписки из стационара, к 1 году жизни были диагностированы нейросенсорная тугоухость ($n=1$; 5,5%), эпилепсия неуточненная ($n=1$; 5,5%), задержка речевого (отсутствие лепета) и речевого развития ($n=10$; 55,7%), задержка моторного развития ($n=4$; 22,2%), задержка психомоторного развития ($n=2$; 11,1%).

Дети, имевшие благоприятные неврологические исходы к концу 1 года жизни, на этапе 3-й контрольной точки (4 года жизни) были вновь разделены в зависимости от исхода: 5-я группа — благоприятный ($n=45$) и 6-я группа — неблагоприятный ($n=33$). Дети исследуемых групп не имели статистически значимых различий по массе тела при рождении ($p=0,063$) и гестационному возрасту ($p=0,055$). В 5-й группе масса тела составила 1430 [1220; 1600] г и гестационный возраст 32 [30; 33] нед, в 6-й группе — 975 [960; 990] г, гестационный возраст — 28 [27; 29] нед. У детей 5-й группы установлен гомозиготный генотип 47 C>C (rs4880) гена *SOD2* ($\chi^2=15,34$; $p<0,05$) и 129 C>C (rs17883901) гена *GCLC* ($\chi^2=14,16$; $p<0,05$), что достоверно чаще, чем у детей 6-й группы. Однако полиморфный вариант 47 C>C (rs4880) ($\chi^2=25,96$; $p<0,05$) и 129 C>C (rs17883901) ($\chi^2=14,16$; $p<0,05$) статистически значимо чаще определялся у детей 6-й группы (см. таблицу).

Структура неврологической патологии у детей, пополнивших к 4 годам жизни когорту детей с неблагоприятными неврологическими исходами, представлена следующими диагнозами и состояниями: угроза по расстройству аутистического спектра — 1 (3%); синдром дефицита внимания и гиперактивности — 1 (3%); дисфазия развития — 9 (27,4%); энцефалопатия развития и эпилептическая — 1 (3%); нарушение и поддержание сна — 4 (12,1%); задержка в формировании экспрессивной и рецептивной речи — 17 (51,5%).

Обсуждение

Рождение — это окислительный вызов для недоношенного новорожденного [7–11]. Гипероксия, ишемия-реперфузия, воспаление, дисфункция митохондрий и эндотелия, гипоксия запускают образование свободных радикалов [7–11]. Гипер-

продукция свободных радикалов на фоне крайне низкого антиоксидантного потенциала у недоношенных детей приводит к апоптозу клеток и повреждению тканей.

Последнее десятилетие отмечено интенсивным развитием биомедицинских исследований в области геномики. Одно из перспективных направлений — изучение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов. Однонуклеотидный полиморфизм за счет формирования специфических аллелей генов вносит важный вклад в особенности развития антиоксидантной защиты. Полиморфизм генов антиоксидантной защиты в группе глубоко недоношенных новорожденных рассматривается при изучении генетической предрасположенности к поражению ЦНС. В исследовании В. Giusti и соавт. [12] установлено, что низкий риск возникновения органического поражения ЦНС у недоношенных детей — перивентрикулярной лейкомаляции и внутрижелудочкового кровоизлияния — связан с полиморфизмами rs2536512 и rs8192287 гена *SOD2* соответственно.

В проведенной нами работе установлено «каскадное» увеличение когорты детей с неблагоприятными неврологическими исходами с момента выписки из стационара к 4-летнему возрасту: с 36,4% (55 детей) со структурными поражениями головного мозга до 48% (73 ребенка) к 1 году жизни и до 70% (106 детей) к 4-летнему возрасту. Можно предположить, что неблагоприятные неврологические исходы у детей без макроструктурных повреждений головного мозга являются итогом микроструктурных и биохимических нарушений на уровне клетки.

Марганцевая супероксиддисмутаза (MnSOD) — ключевой антиоксидант с локализацией в матриксе митохондрий. Наиболее изучен ее полиморфизм rs4880 (*SOD2* с.С47Т, р.Аla16Val; <https://omim.org/>). Вариант Ala быстро достигает матрикса митохондрии, в то время как большая часть варианта Val сосредотачивается на внутренней мембране органеллы. Как результат, у носителей генотипа rs4880 Т47Т (вариант Val) концентрация SOD_2 в матриксе митохондрии ниже на 30–40%, чем у обладателей генотипа rs4880 С47С (вариант Ala), что проявляется снижением антиоксидантной защиты клетки [13].

Глутатион — пептид, играющий основную роль в регуляции внутриклеточного окислительно-восстановительного состояния и защите клетки от окислительного повреждения. Для синтеза глутатиона требуется фермент глутаматцистеиновая лигаза (γ -GCL). Этот фермент представляет собой гетеродимер, состоящий из тяжелой каталитической субъединицы, кодируемой геном *GCLC*, а также легкой регуляторной субъединицы. Однонуклеотидный полиморфизм rs17883901 аллели Т гена *GCLC* с более низкой активностью промотора (от 50 до 60% активности аллели С) приводит к неспособности повы-



Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

- обеспечивает усиление аэробного гликолиза и утилизации глюкозы в нейронах ¹
- способствует увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии ¹
- высокая эффективность при лечении инсульта, доказана в многоцентровом РКИ* ²
- высокий уровень доказательности подтвержден результатами мета-анализа ³



Инструкция
Цитофлавин амп.

РЕКЛАМА. Регистрационный номер ЛП-(№000973)-РГ-RU от 04.07.2022

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Цитофлавин;

² С.А. Румянцева с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 8, 2015;

³ П.В. Мазин с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 3, 2017.

*РКИ-рандомизированное клиническое исследование

www.polysan.ru

шать концентрацию фермента γ -CGS во время окислительного стресса и снижает продукцию глутатиона, что повышает восприимчивость клеток к свободно-радикальному повреждению [14].

В ходе проведенной нами работы у детей с неблагоприятными неврологическими исходами в скорректированном возрасте 1 год установлено носительство гетерозиготного генотипа 47 СТ (rs4880) *SOD2*, а пополнившие когорту детей с неблагоприятными исходами к 4 годам жизни были носителями гетерозиготных генотипов 129 СТ (rs17883901) гена *GCLC* и 47 СТ (rs4880) гена *SOD2*. У детей с благоприятным неврологическим исходом в скорректированном возрасте 1 год чаще выявляли гомозиготный генотип 47 СС (rs4880) *sod2* и 60 СС (rs11575993) *sod2*, в возрасте 4 года жизни — гомозиготный генотип 129 СС (rs17883901) гена *GCLC* и 47 ТТ (rs4880) *SOD2*.

Нами не выявлена связь между генотипами *SOD2* и *GCLC* и макроструктурными поражениями ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде (внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, паренхиматозное кровоизлияние, ишемический инсульт и т.д.). Мы можем предположить, что это связано с сочетанным механизмом макроструктурного поражения ЦНС, включающего, помимо свободнорадикального повреждения, тяжелое нарушение кровоснабжения головного мозга.

В настоящее время у детей с первых дней жизни разрешен к применению Фармкомитетом препарат Цитофлавин (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН", Санкт-Петербург) [15]. Содержащий в своем составе сукцинат натрия, инозин (рибоксин), рибофлавин и никотинамид, он улучшает работу дыхательной цепи митохондрий и тем самым повышает образование ключевых ферментов антиоксидантной защиты.

Включение указанного препарата в комплексную терапию у глубоко недоношенных детей продемонстрировало быструю нормализацию показателей кислотно-основного состояния и купирование лактацидоза, что коррелировало со снижением тяжести и частоты развития ишемических и геморрагических поражений ЦНС [16]. Другие нейротекторные стратегии, такие как применение мелатонина и стволовых клеток, перспективны и сейчас находятся на этапе клинических исследований [17].

Заключение

Одно из ключевых звеньев в патогенезе поражения ЦНС у недоношенных детей — повреждение радикалами кислорода. Изучение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов позволит установить группу риска детей, подверженных свободнорадикальному повреждению ЦНС, и начать раннюю нейротективную антиоксидантную терапию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Saugstad O.D. The oxygen radical disease in neonatology. *Indian J Pediatr* 1989; 56(5): 585–593. DOI: 10.1007/BF02722373
2. Perrone S., Santacroce A., Longini M., Proietti F., Bazzini F., Buonocore G. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 7483062. DOI: 10.1155/2018/7483062
3. Perez M., Robbins M.E., Revhaug C., Saugstad O.D. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med* 2019; 142: 61–72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035
4. Miao L., St Clair D.K. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med* 2009; 47(4): 344–356. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018
5. Bastaki M., Huen K., Manzanillo P., Chande N., Chen C., Balmes J.R. et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(4): 279–286. DOI: 10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c
6. Koide S., Kugiyama K., Sugiyama S., Nakamura S., Fukushima H., Honda O. et al. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4): 539–545. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02866-8
7. Frank L., Sosenko I.R. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 1987; 110(1): 9–14. DOI: 10.1016/s0022-3476(87)80279-2
8. McCord J.M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312(3): 159–163. DOI: 10.1056/NEJM198501173120305
9. Ng S.Y., Lee A.Y.W. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 528. DOI: 10.3389/fncel.2019.00528
10. Davis J.M., Auten R.L. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(4): 191–195. DOI: 10.1016/j.siny.2010.04.001
11. Volpe J.J. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *J Child Neurol* 2009; 24(9): 1085–1104. DOI: 10.1177/0883073809338067
12. Giusti B., Vestri A., Poggi C., Magi A., Pasquini E., Abbate R. et al. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes as risk factors for oxidative stress-associated complications in preterm infants. *Free Radic Res* 2012; 46(9): 1130–1139. DOI: 10.3109/10715762.2012.692787
13. Bresciani G., Cruz I.B., de Paz J.A., Cuevas M.J., González-Gallego J. The MnSOD Ala16Val SNP: relevance to human diseases and interaction with environmental factors. *Free Radic Res* 2013; 47(10): 781–792. DOI: 10.3109/10715762.2013.836275
14. Koide S., Kugiyama K., Sugiyama S., Nakamura S., Fukushima H., Honda O. et al. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4): 539–545. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02866-8
15. Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Киришина И.А. Оценка эффективности комплексной терапии перинатальных заболеваний у новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Антибиотики и химиотерапия* 2019; 64(1): 3–8. [Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A., Kirshina I.A. Efficacy

evaluation of complex therapy of perinatal diseases in extremely low birth weight infants. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2019; 64(1): 3–8. (in Russ.)] DOI: 10.24411/0235–2990–2019–10004

16. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Маргания М.Ш., Серова Н.Д. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011; 111(1): 27–32. [Rogatkin S.O., Volodin N.N., Degtiareva M.G., Grebennikova O.V.,

Marganiia M.Sh., Serova N.D. Current approaches to cerebro-protective treatment of premature newborns in reanimation and intensive care departments. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2011; 111(1): 27–32. (in Russ.)]

17. Jerez-Calero A., Salvatierra-Cuenca M.T., Benitez-Feliponi Á., Fernández-Marín C.E., Narbona-López E., Uberos-Fernández J. et al. Hypothermia Plus Melatonin in Asphyctic Newborns: A Randomized-Controlled Pilot Study. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(7): 647–655. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002346

Поступила: 17.06.24

Received on: 2024.06.17

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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