

УДК 618.29-008.9-001.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD71300>

Биохимические факторы гипоксии и их роль в оценке функционального состояния плода

О.В. Рождественская¹, А.А. Кокая^{2, 3}, В.Ф. Беженарь¹¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;² Родильный дом № 16, Санкт-Петербург, Россия;³ Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем, Санкт-Петербург, Россия

Неизменная частота случаев гипоксии плода во время беременности и родов остается ведущей нерешенной проблемой современного практического акушерства. Путем своевременного отслеживания нарушений функционального состояния плода в ряде случаев удается рано диагностировать патологический процесс. Однако существующие методы не позволяют выявлять компенсаторно-приспособительные возможности плода, не ведут к углубленному пониманию патофизиологических основ данного состояния и внедрению терапии. Целью обзора стали обобщение современных знаний о диагностике функционального состояния плода, анализ возможных способов оценки адаптационно-приспособительных механизмов плода в ответ на воздействие стресс-факторов при беременности и в родах. В статье показано развитие биохимических методов диагностики функционального состояния плода и представлены предполагаемые биохимические маркеры для оценки компенсаторных возможностей плода во время беременности и родов.

Ключевые слова: гипоксия плода; дистресс плода; нейротрофический фактор мозга; глиальный нейротрофический фактор.

Как цитировать:

Рождественская О.В., Кокая А.А., Беженарь В.Ф. Биохимические факторы гипоксии и их роль в оценке функционального состояния плода // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 6. С. 117–126. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD71300>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD71300>

Biochemical factors of hypoxia and their role in assessing the functional state of the fetus

Olga V. Rozhdestvenskaya¹, Anna A. Kokaya^{2, 3}, Vitaly F. Bezhenar¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Maternity Hospital No. 16, Saint Petersburg, Russia;

³ State Research Institute of Applied Problems, Saint Petersburg, Russia

The constant frequent incidents of fetal hypoxia during pregnancy and childbirth remain the leading unsolved problem in modern practical obstetrics. In some cases, the onset of a pathological process can be diagnosed earlier due to the on-time monitoring of functional disorders of the fetus. However, the existing diagnostic methods do not show the compensatory and adaptive capabilities of the fetus; do not lead to an in-depth understanding of the pathophysiology of this condition and do not contribute to the implementation of evidence-based therapy. This review summarizes current knowledge about the diagnosis of functional disorders of the fetus and discusses possible ways of assessing adaptive mechanisms in response to stress during pregnancy and childbirth. The article shows the development of biochemical methods for diagnosing functional disorders of the fetus. The putative biochemical markers for assessing the compensatory capabilities of the fetus during pregnancy and childbirth are presented.

Keywords: fetal hypoxia; fetal distress; brain-derived neurotrophic factor; glial cell-derived neurotrophic factor.

To cite this article:

Rozhdestvenskaya OV, Kokaya AA, Bezhenar VF. Biochemical factors of hypoxia and their role in assessing the functional state of the fetus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(6):117–126. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD71300>

Received: 04.06.2021

Accepted: 22.10.2021

Published: 29.12.2021

Несмотря на существующие методы диагностики функционального состояния плода во время родов, одной из глобальных проблем современного акушерства является, с одной стороны, неизменная частота встречаемости новорожденных с нарушениями функционального состояния, с другой — увеличивающееся количество оперативных вмешательств во время родов, иногда необоснованных [1].

Роды — физиологический процесс, однако, и мать, и плод испытывают напряжение на грани своих компенсаторно-приспособительных возможностей, и благоприятный исход для родов во многом зависит от успешной реализации компенсаторно-приспособительных механизмов как у плода, так и у матери [2].

На современном этапе развития медицины не представляется возможным объективно оценить функциональное состояние плода каким-либо одним методом диагностики. Для установления диагноза нарушения функционального состояния плода используют комбинации различных групп методов, при этом патогенетические механизмы компенсаторно-приспособительных реакций у плода мало изучены и в основном описаны в экспериментальных моделях.

В клинической практике применяют такие методы диагностики функционального состояния плода, как аускультация сердечных тонов плода, визуальная оценка характера околоплодных вод, электрокардиография и кардиотокография плода. Они достаточно хорошо изучены и с успехом используются в клинической практике. Однако стоит отметить, что данные об их применении спорны и противоречивы [3]. Современные принципы оказания квалифицированной медицинской помощи подразумевают гораздо более объективный (тщательный) подход к патологическим процессам, формирование более четких алгоритмов для снижения уровня перинатальных осложнений. Один из возможных путей — расширение знаний о патогенетических механизмах компенсаторно-приспособительных реакций у плода и, как следствие, выявление новых маркеров, обладающих диагностической и прогностической ценностью.

Наиболее ранним примером такого подхода стало внедрение пробы Залинга в 1962 г. Однако у метода есть существенные недостатки — инвазивность, невозможность определить характер ацидоза. Неонатальные осложнения, такие как нарушение неврологического развития и повреждение конечных органов, связаны с метаболическим, а не респираторным ацидозом [4, 5], что привело к исследованию лактата. Ряд авторов выявили положительную корреляцию между продолжительностью второго периода родов, концентрацией лактата в пуповинной крови новорожденного и перинатальным исходом [6]. Другие исследователи пришли к выводу, что определение уровня лактата более целесообразно, чем величины рН в крови головки плода [7]. Однако в части исследований показано, что комбинация этих двух методов в клинической практике, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, не рекомендована в связи с увеличением необоснованных оперативных вмешательств [8]. Стоит также

отметить, что лишь в небольшом числе работ описаны и соотнесены стадия родов и положение плода по отношению к плоскостям малого таза во время проведения пробы Залинга или лактат-метрии [8–10].

Общепринятой верхней границей нормального значения уровня лактата считается 4,8 ммоль/л, которое обосновано в исследованиях с использованием анализатора LactateProTM, первоначально разработанного для обследования спортсменов. При этом показатели, полученные при помощи других портативных устройств, могут отличаться, а референсные значения в руководствах указаны без учета вида лактат-анализатора [7, 11].

Большая часть фетального лактата образуется во время второй стадии родов [7]. В работе N. Wiberg и соавт., опубликованной в 2016 г., предложен новый диапазон физиологического уровня лактата в крови головки плода во время второй фазы родов [1,1 и 5,2 ммоль/л ($\pm 2SD$)] при использовании анализатора Lactate ProTM [10]. Кроме того, авторы отмечают зависимость уровня лактата в крови головки плода от паритета родов, от регионарных методов анестезии и утеротонических средств (окситоцин). В 2018 г. N. Wiberg и соавт. оценили зависимость концентрации лактата в крови головки плода, измеренного во втором периоде родов, от исхода у ребенка в возрасте четырех лет и сделали вывод об увеличении количества когнитивных дисфункций, нарушений мелкой моторики при повышении уровня лактата при рождении у этих детей [12].

Стал привлекательным метод РОСТ (Point-of-care testing — метод лактат-тест-полосок), но следует учитывать, что референсные значения, приведенные в различных руководствах, отличаются в зависимости от используемого анализатора. О.В. Ремнева и соавт. показали целесообразность определения уровня лактата в амниотической жидкости и коэффициента лактат – креатинин для точного определения наличия степени гипоксии плода [13]. В работе Т.Н. Погореловой и соавт. проанализирован протеомный состав околоплодных вод, позволивший установить, что цинк- α_2 -гликопротеин может быть рекомендован в качестве информативного маркера задержки развития плода [14].

M. Loukovaara и соавт. (2009) установили, что эритропоэтин и S100B, полученные путем взятия проб амниотической жидкости, также могут быть маркерами гипоксии плода [15]. В последующих исследованиях M. Summanen и соавт. (2017) пришли к заключению, что S100B и эритропоэтин в сыворотке крови новорожденных не являются достоверными биомаркерами асфиксии при рождении. Авторы изучили роль копептина в сыворотке пуповинной крови новорожденных, отметив его потенциал в качестве биомаркера острой асфиксии при рождении и неонатального дистресса. Обнаружены корреляционные связи этого показателя с избытком основания и рН артерии пуповины. Кроме того, уровни копептина в сыворотке пуповинной крови были значительно выше у детей, рожденных естественным путем, они увеличивались в зависимости от продолжительности родов [16].

Многие авторы указывают на то, что при воздействии гипоксии происходят ишемия, некроз миокарда, и тогда маркеры альтерации органа-мишени могут стать биохимическими факторами гипоксии [17, 18]. Одним из таких маркеров является тропонин. V. Stefanovic и соавт. обнаружили, что повышенный уровень тропонина в амниотической жидкости служит независимым предиктором развития респираторного дистресс-синдрома плода [19]. Позже было установлено, что средний уровень сердечного тропонина Т в венозной крови детей через 4 ч от рождения был значительно выше в группе пациентов с асфиксией, а сам метод обладал высокой чувствительностью (83,9 %) и специфичностью (96,6 %). Кроме этого, уровень маркера положительно коррелировал с увеличением степени гипоксически-ишемической энцефалопатии [20]. Однако другие исследователи отмечают повышение уровня тропонина в плазме артериальной крови пуповины у недоношенных новорожденных при врожденных пороках развития сердца плода без нарушения его функции, что говорит о необходимости более подробно изучить пороговые значения и роль этого белка как маркера гипоксии плода [21].

Bin Wan и соавт. в 2019 г. продемонстрировали взаимосвязь уровней сывороточного белка S-100 β , С-реактивного белка и цистатина С, а также тропонина I (сТnI), изоформ MB и СК-MB креатинкиназы пуповинной крови с развитием неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии [22]. В качестве клинического примера приведем случай повышения уровня сТnI в венозной крови у беременной, описанный I. Turtini и соавт. (2018). Экстрагенитальные заболевания (перикардит, миокардит, легочная эмболия, заболевания почек и др.), вызывающие увеличение значения данного показателя, были исключены и сделаны выводы, что повышение уровня сТnI может иметь внутриутробное происхождение [23]. S.M. Fleming и соавт. выяснили, что повышение концентрации сТnI произошло вследствие миофибриллярного повреждения, вызванного гипертензией [24]. Однако другие авторы не наблюдали увеличения содержания сТnI в плазме венозной крови у пациентов с преэклампсией/эклампсией [25]. Авторы описанного клинического случая полагают, что повышение уровня тропонина связано с тяжелой гипоксией плода. В своем докладе исследователи упоминают, что, согласно общепринятым сведениям, сТnI не проникает через плаценту. Тем не менее в данном случае авторы считают, что глубокое повреждение плаценты могло быть ассоциировано с попаданием сТnI плода в кровь матери. Аргументом «за» внутриутробное происхождение молекулы стал факт снижения уровня сТnI при гибели плода и его нормализация после прерывания беременности.

Несмотря на достоинства приведенных выше исследований, один из главных недостатков этих методов заключается в их травматичности (если забор крови производится во время родов у плода) или их значимости только для ретроспективной оценки состояния плода (в случае забора пуповинной крови после рождения плода).

C.L. Whitehead и соавт. в 2013 г. опубликовали работы, в которых показали, что существует гипоксия-индуцированная микроРНК, уровень которой при возникновении острой гипоксии плода повышался во время родов в материнской крови. При этом была продемонстрирована корреляционная связь с уровнем ацидемии плода при рождении, а также нарушениями гемодинамики в сосудах плода при доплерометрии [22, 26]. Кроме достоинств, касающихся чувствительности и специфичности метода, немаловажную роль играют возможность проспективной диагностики и относительно малая инвазивность [27]. В 2015 г. A.M. Looney и соавт. сообщили о значительном снижении экспрессии микроРНК (hsa-miR-374a) в пуповинной крови у детей с перинатальной асфиксией и развитием гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных [28]. Другие авторы в клиническом исследовании у новорожденных, страдающих гипоксически-ишемической энцефалопатией, изучали экспрессию miRNA-21 и HIF-1 α . Их уровни были выше в сыворотке крови у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией по сравнению с детьми из контрольной группы [29]. В клиническом обзоре роли микроРНК в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных V. Ponnusamy (2019) предприняли попытку объединить все известные изменения, происходящие на клеточном уровне как при физиологических, так и при патофизиологических процессах, наблюдаемых при гипоксически-ишемической энцефалопатии в развивающемся мозге новорожденного. Авторы считают, что дальнейшее изучение вопроса может проложить путь к улучшению диагностики черепно-мозговой травмы у новорожденных и поиску эффективных нейропротекторов [30].

В 2010 г. появилась работа M.C. Tissot van Patot, в которой автор затронул тему не только диагностики дистресса плода, но и оценки компенсаторных возможностей. Сравнивая изменения в плаценте у родильниц, живущих на уровне моря и на высоте 3100 м над уровнем моря, был сделан вывод, что у последних включаются компенсаторно-приспособительные механизмы. В плаценте повышается концентрация полиненасыщенных жирных кислот, фосфокреатинина, таурина, инозитола, а концентрация мононенасыщенных жирных кислот и отношение аденозинтрифосфат/аденозиндифосфат ниже по сравнению с женщинами, живущими на уровне моря [31].

В контексте повреждения органов-мишеней нельзя не упомянуть о ткани центральной нервной системы, чрезвычайно чувствительной к воздействию гипоксии. Компенсаторно-приспособительные механизмы у плода человека практически не изучены, а попытки их исследования носят в основном экспериментальный характер. Несмотря на внедрение новых технологий, улучшающих исход у новорожденных с высоким перинатальным риском, частота перинатальных неврологических осложнений в развитых странах в настоящее время не снижается, они составляют значительную часть в структуре

перинатальных церебральных поражений, в значительной мере влияют на раннюю детскую заболеваемость, инвалидизацию и смертность [30, 32].

Одним из ведущих факторов повреждения клеток головного мозга при ишемии является гипоксия. При снижении концентрации кислорода страдает окислительное фосфорилирование на мембране митохондрий, разобщаются компоненты дыхательной цепи, возникают дефицит энергии, ацидоз, нарушаются высвобождение глутамата и накопление Ca^{2+} , что приводит к активации свободно-радикальных процессов и служит одной из основных причин гибели нейронов [32–35]. После успешно проведенных реанимационных мероприятий оксигенация и перфузия мозга новорожденного восстанавливаются, но затем происходит так называемое вторичное, или задержанное, поражение центральной нервной системы без изменения внутриклеточного значения pH на фоне стабильной работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что связывают с реоксигенацией [13, 32, 36].

Многообещающим подходом для повышения компенсаторно-приспособительных возможностей нервной системы представляется активация эндогенных систем, способствующих выживанию нервных клеток при действии стресс-факторов и поддержанию их функциональной активности. Большой интерес вызывает использование нейротрофинов, например глиального нейротрофического фактора (GDNF), мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и др. И.В. Острова и М.Ш. Аврущенко в экспериментах *in vivo* показали способность к синтезу BDNF в нейрональной популяции клеток Пуркинье мозжечка. Авторы полагают, что это свойство является одним из важнейших факторов, повышающих устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. Можно предположить возможную роль этого фактора в компенсаторно-приспособительных механизмах плода при гипоксическом повреждении [37]. Е.В. Митрошина и соавт. в 2016 г. опубликовали результаты эксперимента по исследованию воздействия GDNF на устойчивость животных к ишемическому повреждению головного мозга в условиях глобальной ишемии — модели двусторонней окклюзии сонных артерий. Авторы сделали вывод, что GDNF способствует выживаемости животных при моделировании ишемии головного мозга и нормализации неврологического статуса в постишемическом периоде [33].

В экспериментальной работе А.Ю. Морозова и соавт. (2018) установили, что после пренатальной гипоксии существенно снижается уровень BDNF, фактора роста нервов NGF, а также белка S-100 в структурах мозга крыс (кора, гиппокамп и мозжечок) в раннем онтогенезе [39]. В последующем эти авторы показали влияние пренатальной гипоксии на содержание BDNF и нейроспецифической энзимы (NSE) в гиппокампе и сыворотке крови крыс на 5, 10 и 30-й день жизни. В указанные сроки снижался уровень BDNF и NSE в гиппокампе крыс в группе животных, подвергшихся гипоксическому воздействию.

При этом уровень этих факторов в крови животных увеличивался. Авторы сделали вывод, что пренатальная гипоксия может препятствовать выполнению функций данных белков, влияя на формирование процессов синаптической пластичности вследствие отставания развития синапсов и нарушения целостности нейронов, а также к сбою в их развитии как в раннем онтогенезе, так и на более поздних сроках жизни животных [40]. В 2020 г. Н.А. Щелчкова и соавт. опубликовали исследование, в котором показали, что хроническая гипобарическая гипоксия у беременных самок мышей в I и во II триместрах приводила к значимому снижению уровня нейротрофических факторов BDNF, GDNF в плазме крови [41]. GDNF поддерживает эффективность работы дыхательной цепи, функциональное состояние митохондрий, способствуя адаптации клеток к действию ишемии. Одним из механизмов защитного действия GDNF может служить снижение количества свободных радикалов, образующихся при ишемии [42–44]. В ряде исследований обнаружено, что мезенхимные стволовые клетки оказывают нейропротекторное действие через сложные механизмы, такие как секретирование нейротрофических факторов, ангиогенез, ингибирование апоптоза и модулирование иммунной системы [45–48].

В качестве иллюстрации приведем экспериментальное исследование N.M. Lee и соавт. [49]. Авторы предположили, что нейротрофические факторы, высвобождаемые в среду стволовыми клетками, могут придавать регенеративные способности поврежденным гипоксией органотипическим культурам срезов гиппокампа. Установили, что во всех исследуемых областях гиппокамп был менее поврежден после выращивания в кондиционированной среде, чем после выращивания в условиях среды Гауайлера [состоит на 25 % из сбалансированного солевого раствора Хэнка (HBSS, GibcoBRL / Life Technologies, США), 25 % теплоинактивированной лошадиной сыворотки (Hyclone, Logan, UT, США), 50 % среды Eagle (BME, GibcoBRL / Life Technologies, США), 6,5 мг/мл глюкозы и 200 мМ глутамат I (GibcoBRL / Life Technologies, США)]. При этом стволовые клетки могут экспрессировать различные нейротрофические факторы и факторы роста. Авторы исследования заявляют, что NGF, GDNF и сосудистый фактор роста VEGF выступают нейропротекторами в условиях гипоксического повреждения [49].

В других исследованиях подтверждены данные о механизмах нейропротективного эффекта мезенхимных стволовых клеток — секреции нейротрофинов, в том числе мозгового и глиального нейротрофических факторов [50, 51], — еще один путь, способствующий снижению патогенного влияния гипоксически-ишемического повреждения, который был описан S. Sheng и соавт. в 2018 г. [52]. Результаты исследования *in vitro* демонстрируют, что длительная гипоксия снижает регуляцию BDNF-TrkB-сигнализации, приводя к повышению уровня FНО α в коре головного мозга, который индуцирует нейровоспаление и нейротоксичность, в то время как активация

дельта-опиоидного рецептора регулирует сигнализацию BDNF-TrkB, снижая уровень ФНО α в коре головного мозга. При активации δ -опиоидных рецепторов увеличивается экспрессия астроцитарного BDNF, NGF и GDNF, что приводит к увеличению роста клеток, улучшает их функционирование и фенотипическое развитие, что в конечном счете играет решающую роль в защите мозга от гипоксической/ишемической энцефалопатии [52].

В исследованиях *in vitro* введение нейротрофических факторов в культуральную среду в условиях ишемического повреждения способствует сохранению и восстановлению функциональной активности нейронных сетей [53, 54]. Недавно в экспериментальном исследовании было показано антигипоксическое действие GDNF при интраназальном введении при воздействии острой гипобарической гипоксии [55]. GDNF обладает выраженными нейропротекторными свойствами. Его профилактическое применение сохраняет жизнеспособность клеток, спонтанную биоэлектрическую активность, морфологические и функциональные структуры нейронных сетей первичных культур гиппокампа после гипоксического повреждения. Было также продемонстрировано, что GDNF участвует в поддержании уровня AMPA-рецепторов, содержащих субъединицу GluR2, что, возможно, является ключевым механизмом нейропротективного действия GDNF [56]. Т. Ikeda и соавт. опубликовали результаты экспериментов, в которых моделировали ишемическое/гипоксическое повреждение головного мозга у 7-дневных крыс. При интрацеребральной инъекции нейротрофического фактора, полученного из глиальной клеточной линии (GDNF; 2 или 4 мкг), в течение 30 мин после инсульта степень повреждения была значительно ослаблена. Авторы отмечают, что более высокая экспрессия GDNF и его мРНК в развивающемся мозге может быть одним из факторов, ответственных за относительно устойчивую к ишемии плода и новорожденного, в отличие от мозга взрослого человека [38].

Экспериментальные исследования стали основанием для изучения роли нейротрофических факторов в клинической практике. Г.С. Голосная и С.А. Котий в 2006 г. установили, что снижение уровня BDNF в сыворотке крови новорожденных до следовых значений в первые сутки жизни, а VEGF — в течение первой недели жизни прогностически неблагоприятно. Увеличение содержания указанных нейротрофинов в 1,5–3 раза указывает на хорошие адаптационные возможности нервной системы. В работе отмечено, что при преэклампсии выявлена прямая корреляционная связь с низким уровнем VEGF к первым суткам жизни новорожденного, что говорит о высоком риске перинатального гипоксического повреждения головного мозга у данной группы пациентов [58]. Н.А. Щелчкова и соавт. (2016) обнаружили отсутствие значимых различий в содержании GDNF и NSE в плазме венозной пуповинной крови новорожденных при физиологических родах и родах, осложненных гипоксией. Авторы связывают это с активацией компенсаторных механизмов во время

родов. Однако в группе новорожденных с осложненным течением родов зарегистрировано значимое снижение уровня BDNF. По мнению исследователей, это свидетельствует о низкой степени защиты головного мозга от гипоксических повреждений, что может привести к развитию дегенеративных процессов в тканях головного мозга новорожденных [57]. По данным А.Ю. Морозова и соавт., в условиях хронической гипоксии при плацентарной недостаточности нарушается генетическая программа развития всех функциональных систем организма плода, что затрудняет постнатальную адаптацию и программирует риск неблагоприятных последствий в том числе за счет глубоких нарушений гомеостаза мозга. Авторы делают акцент на том, что для успешного перинатального прогноза важно определить не только наличие и степень повреждения, но и возможность компенсаторных механизмов. В 2019 г. они опубликовали результаты, в которых у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития II–III степеней выявлен повышенный уровень NSE в сыворотке пуповинной крови, при этом содержание BDNF было низким. Полученные данные свидетельствуют о повреждении мозга в сочетании с отсутствием адекватных компенсаторных возможностей. В этих условиях с увеличением срока гестации степень повреждения нейрональных структур возрастает [59]. В процессе клинических наблюдений Н.А. Щелчкова и соавт. в 2020 г. обнаружили повышенную экспрессию нейротрофических факторов BDNF, GDNF в сыворотке пуповинной крови в группах с благоприятными исходами родов для новорожденных, что согласуется с полученными ранее результатами и данными литературы. Авторы полагают, что этим можно частично объяснить компенсаторные возможности новорожденных даже при наличии и реализации стресс-факторов в родах. При этом низкий уровень нейротрофических факторов BDNF, GDNF в сыворотке пуповинной крови зафиксирован в группе младенцев с высоким риском развития неблагоприятных последствий гипоксического повреждения [41].

Приведенные исследования открывают возможность поиска принципиально новых, патогенетически обоснованных путей воздействия при нарушении функции мозга гипоксически-ишемической этиологии как в неврологии, так и в ряде других специальностей, например в неонатологии при гипоксически-ишемическом повреждении мозга новорожденного, с помощью синтетических аналогов нейротрофинов [60].

Таким образом, обзор литературных источников показывает, что на сегодняшний день существует множество методов функциональной оценки состояния плода в родах.

Данные о чувствительности и специфичности рутинных методов диагностики по-прежнему противоречивы, а вопрос верификации гипоксии плода не решен. Компенсаторно-приспособительные механизмы плода, реализующиеся в родах, мало изучены. В последние годы

уделяется большое значение экспрессии мРНК белков, маркеров альтерации органов-мишеней. Большое экспериментальное и клиническое значение в механизме регуляции компенсаторно-приспособительных возможностей придают нейротрофическим факторам, которые являются генетически обусловленными. Поиск наименее инвазивных, более надежных и экономически оправданных способов оценки состояния плода в родах с целью улучшения перинатальных исходов остается актуальной проблемой и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. и др. Причины острой интранатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных // *Общая реаниматология*. 2012. Т. VIII. № 6. С. 17–22.
2. Гунин А.Г., Милованов М.М., Денисова Т.Г. Методы оценки состояния плода в родах // *Здравоохранение Чувашии*. 2014. Т. 3. № 3. С. 39–48.
3. Кузнецов П.А., Козлов П.В. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного // *Лечебное дело*. 2017. № 4. С. 9–15.
4. Malin G.L., Morris R.K., Khan K.S. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: Systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2010. Vol. 340 (7756). P. 1121. DOI: 10.1136/bmj.c1471
5. Goodwin T.M., Belai I., Hernandez P. et al. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 167. No. 6. P. 1506–1512. DOI: 10.1016/0002-9378(92)91728-s
6. Rubak S.L. Lactate measurement in umbilical cord blood in neonates // *Ugeskr Laeger*. 2010. Vol. 172. No. 1. P. 364–368.
7. East C.E., Leader L.R., Sheehan P. et al. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. No. 5. P. CD006174. DOI: 10.1002/14651858.CD006174.pub3
8. Wiberg-Itzel E. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomised controlled multicenter trial // *Br. Med. J.* 2008. Vol. 336. P. 1284–1287. DOI: 10.1136/bmj.39553.406991.25
9. Nordström L., Achanna S., Naka K., Arulkumaran S. Fetal and maternal lactate increase during active second stage of labour // *BJOG*. 2001. Vol. 108. No. 3. P. 263–268. DOI: 10.1136/10.1111/j.1471-0528.2001.00034.x
10. Wiberg N., Källén K. Fetal scalp blood lactate during second stage of labor: determination of reference values and impact of obstetrical interventions // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2017. Vol. 30. No. 5. P. 612–617. DOI: 10.1080/14767058.2016.1181167
11. Orsonneau J.-L., Fraissinet F., Sébille-Rivain V. et al. Suitability of POC lactate methods for fetal and perinatal lactate testing: considerations for accuracy, specificity and decision making criteria // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. Vol. 51. No. 2. P. 397–404. DOI: 10.1515/cclm-2012-0201
12. Wiberg N., Klausen T.W., Tyrberg T. et al. Infant outcome at four years of age after intrapartum sampling of scalp blood lactate for fetal assessment. A cohort study // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. No. 3. P. e0193887. DOI: 10.1371/journal.pone.0193887
13. Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Фильчакова О.Н. и др. Интранатальная гипоксия плода: возможности диагностики, резервы снижения частоты церебральных расстройств у доношенных новорожденных // *Российский вестник педиатрии*. 2015. Т. 5. № 5. С. 61–66.
14. Погорелова Т.М., Гунько В.О., Друккер Н.А., Линде В.А. Белки-маркеры плацентарной недостаточности // *Биомедицинская химия*. 2010. Т. 56. № 5. С. 616–620.
15. Loukovaara M., Teramo K., Alfthan H. et al. Amniotic fluid S100B protein and erythropoietin in pregnancies at risk for fetal hypoxia //

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

- Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 142. No. 2. P. 115–118. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.10.008
16. Summanen M., Seikku L., Rahkonen P. et al. Comparison of umbilical serum copeptin relative to erythropoietin and S100B as asphyxia biomarkers at birth // *Neonatology*. 2017. Vol. 112. No. 1. P. 60–66. DOI: 10.1159/000456063
 17. Irmak K., Tüten N., Karaoglu G. et al. Evaluation of cord blood creatine kinase (CK), cardiac troponin T (cTnT), N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and s100B levels in nonreassuring foetal heart rate // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2021. Vol. 34. No. 8. P. 1249–1254. DOI: 10.1080/14767058.2019.1632285
 18. Trevisanuto D., Picco G., Golini R. et al. Cardiac troponin I in asphyxiated neonates // *Biol. Neonate*. 2006. Vol. 89. No. 3. P. 190–193. DOI: 10.1159/000089795
 19. Stefanović V., Loukovaara M. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia // *Croat. Med. J.* 2005. Vol. 46. No. 5. P. 801–807.
 20. Joseph S., Kumar S., Ahamed M.Z., Lakshmi S. Cardiac troponin-T as a marker of myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia // *Indian J. Pediatr.* 2018. Vol. 85. No. 10. P. 877–884. DOI: 10.1007/s12098-018-2667-3
 21. Asrani P., Aly A.M., Jiwani A.K. et al. High-sensitivity troponin T in preterm infants with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus // *J. Perinatol.* 2018. Vol. 38. No. 11. P. 1483–1489. DOI: 10.1038/s41372-018-0192-x
 22. Whitehead C., Teh W.T., Walker S.P. et al. Quantifying circulating hypoxia-induced RNA transcripts in maternal blood to determine *in utero* fetal hypoxic status // *BMC Med.* 2013. Vol. 11. No. 1. P. 1–12. DOI: 10.1186/1741-7015-11-25
 23. Turrini I., Sorbi F., Ghizzoni V. et al. Severe fetal distress and placental damage might be associated with high troponin I (cTnI) levels in mothers // *Am. J. Case Rep.* 2018. Vol. 19. P. 194–198. DOI: 10.12659/AJCR.906617
 24. Fleming S.M., O’Gorman T., Finn J. et al. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension // *BJOG*. 2000. Vol. 107. No. 11. P. 1417–1420. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11658.x
 25. Joyal D., Leya F., Koh M. et al. Troponin I levels in patients with preeclampsia // *Am. J. Med.* 2007. Vol. 120. No. 9. P. 819. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.068
 26. Whitehead C.L., Teh W.T., Walker S.P. et al. Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia *in-utero* // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. No. 11. P. e78487. DOI: 10.1371/journal.pone.0078487
 27. Human reproductive and prenatal genetics. Ed. by P.C.K. Leung, J. Qiao. London: Academic Press; 2019.
 28. Looney A.M., Walsh B.H., Moloney G. et al. Downregulation of umbilical cord blood levels of mir-374a in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // *J. Pediatr.* 2015. Vol. 167. No. 2. P. 269–273. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.04.060

29. Shi J.-P., Li Y.-W., Sang G.-M. et al. Expression and significance of serum miRNA-21 expression in neonates with HIE // *Pr. Prev. Med.* 2018. Vol. 25. P. 655–658. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.06.005
30. Ponnusamy V., Yip P.K. The role of microRNAs in newborn brain development and hypoxic ischaemic encephalopathy // *Neuropharmacology.* 2019. Vol. 149. P. 55–65. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.041
31. Tissot van Patot M.C., Murray A.J., Beckey V. et al. Human placental metabolic adaptation to chronic hypoxia, high altitude: hypoxic preconditioning // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. Vol. 298. No. 1. P. R166–172. DOI: 10.1152/ajpregu.00383.2009
32. Nuñez A., Benavente I., Blanco D. et al. Oxidative stress in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy // *An. Pediatr. (Barc).* 2018. Vol. 88. No. 4. P. 228.e1–228.e9. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.05.005
33. Митрошина Е.В., Абогессименгане Б.Ж., Уразов М.Д. и др. Адаптационная роль глиального нейротрофического фактора при ишемии головного мозга // *Современные технологии в медицине.* 2017. Т. 9. № 1. С. 68–76.
34. Turovsky E.A., Zinchenko V.P., Gaidin S.G., Turovskaya M.V. Calcium-binding proteins protect gabaergic neurons of the hippocampus from hypoxia and ischemia *in vitro* // *Biol. Membr.* 2017. Vol. 34. No. 5. P. 68–80. DOI: 10.1134/S1990747818010105
35. Coimbra-Costa D., Alva N., Duran M. et al. Oxidative stress and apoptosis after acute respiratory hypoxia and reoxygenation in rat brain // *Redox. Biol.* 2017. Vol. 12. P. 216–225. DOI: 10.1016/j.redox.2017.02.014
36. Grow J., Barks J.D. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts // *Clin. Perinatol.* 2002. Vol. 29. No. 4. P. 585–602. DOI: 10.1016/s0095-5108(02)00059-3
37. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде // *Общая реаниматология.* 2015. Т. 11. № 3. С. 45–53. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-45-53
38. Ikeda T., Xia X.Y., Xia Y.X. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against ischemia/hypoxia-induced brain injury in neonatal rat // *Acta Neuropathol.* 2000. Vol. 100. No. 2. P. 161–167. DOI: 10.1007/s004019900162
39. Морозова А.Ю., Арутюнян А.В., Милютин Ю.П. и др. Динамика изменения содержания нейротрофических факторов в структурах головного мозга крыс в раннем онтогенезе после пренатальной гипоксии // *Нейрохимия.* 2018. Т. 35. № 3. С. 256–263. DOI: 10.1134/S1027813318030081
40. Морозова А.Ю., Арутюнян А.В., Милютин Ю.П. и др. Влияние пренатальной гипоксии на содержание нейронспецифической енолазы в структурах головного мозга и сыворотке крови крыс в раннем онтогенезе // *Нейрохимия.* 2020. Т. 37. № 3. С. 233–239. DOI: 10.31857/S1027813320030085
41. Щелчкова Н.А., Кокая А.А., Беженарь В.Ф. и др. Роль мозгового и глиального нейротрофических факторов при хронической внутриутробной кислородной депривации плода // *Современные технологии в медицине.* 2020. Т. 12. № 1. С. 25–33. DOI: 10.17691/stm2020.12.1.03
42. Cheng H., Fu Y.-S., Guo J.-W. Ability of GDNF to diminish free radical production leads to protection against kainate-induced excitotoxicity in hippocampus // *Hippocampus.* 2004. Vol. 14. No. 1. P. 77–86. DOI: 10.1002/hipo.10145
43. Shang J., Deguchi K., Yamashita T. et al. Antiapoptotic and antiapoptotic effects of glial cell line-derived neurotrophic factor and hepatocyte growth factor after transient middle cerebral artery occlusion in rats // *J. Neurosci. Res.* 2010. Vol. 88. No. 10. P. 2197–206. DOI: 10.1002/jnr.22373
44. Szydłowska K., Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity // *Cell Calcium.* 2010. Vol. 47. No. 2. P. 122–129. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.01.003
45. Ahn S.Y., Chang Y.S., Sung D.K. et al. Pivotal role of brain-derived neurotrophic factor secreted by mesenchymal stem cells in severe intraventricular hemorrhage in newborn rats // *Cell. Transplant.* 2017. Vol. 26. No. 1. P. 145–56. DOI: 10.3727/096368916X692861
46. Feng N., Hao G., Yang F. et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes the functional recovery of the central nervous system following cerebral ischemia by inhibiting myelin-associated inhibitor expression and neural apoptosis // *Exp. Ther. Med.* 2016. Vol. 11. No. 5. P. 1595–1600. DOI: 10.3892/etm.2016.3089
47. Miitkari B., Nitzsche F., Kerkelä E. et al. Human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells produce efficient localization in the brain and enhanced angiogenesis after intra-arterial delivery in rats with cerebral ischemia, but this is not translated to behavioral recovery // *Behav. Brain Res.* 2014. Vol. 259. P. 50–59. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.10.030
48. Zhang R., Liu Y., Yan K. et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury // *J. Neuroinflammation.* 2013. Vol. 10. P. 106. DOI: 10.1186/1742-2094-10-106
49. Lee N.M., Chae S.A., Lee H.J. Effects of neural stem cell media on hypoxic injury in rat hippocampal slice cultures // *Brain Res.* 2017. Vol. 1677. P. 20–25. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.09.018
50. Liu X., Wang X., Li A., Jiao X. Effect of mesenchymal stem cell transplantation on brain-derived neurotrophic factor expression in rats with Tourette syndrome // *Exp. Ther. Med.* 2016. Vol. 11. No. 4. P. 1211–1216. DOI: 10.3892/etm.2016.3059
51. Zheng Z., Zhang L., Qu Y. et al. Mesenchymal stem cells protect against hypoxia-ischemia brain damage by enhancing autophagy through brain derived neurotrophic factor/mammalian target of rapamycin signaling pathway // *Stem. Cells.* 2018. Vol. 36. No. 7. P. 1109–1121. DOI: 10.1002/stem.2808
52. Sheng S., Huang J., Ren Y. et al. Neuroprotection against hypoxic/ischemic injury: δ -opioid receptors and BDNF-TrkB pathway // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 47. No. 1. P. 302–315.
53. Ведунова М.В., Сахарнова Т.А., Митрошина Е.В. и др. Антигипоксические и нейропротективные свойства нейротрофических факторов BDNF и GDNF при гипоксии *in vitro* и *in vivo* // *Современные технологии в медицине.* 2014. Т. 6. № 4. С. 48–47.
54. Duarte E.P., Curcio M., Canzoniero L.M., Duarte C.B. Neuroprotection by GDNF in the ischemic brain // *Growth Factors.* 2012. Vol. 30. No. 4. P. 242–257. DOI: 10.3109/08977194.2012.691478
55. Шишкина Т.В. Антигипоксическое и нейропротекторное действие глиального нейротрофического фактора при моделировании факторов ишемии: автореф. ... дис. канд. биол. наук. Санкт-Петербург, 2017 [дата обращения: 22.08.2021]. Доступ по ссылке: <http://www.dslib.net/fiziologia/antigipoksicheskoe-i-nejroprotektornoe-dejstvie-glialnogo-nejrotroficheskogo.html>
56. Shishkina T.V., Mishchenko T.A., Mitroshina E.V. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) counteracts hypoxic damage to hippocampal neural network function *in vitro* // *Brain Res.* 2018. Vol. 1678. P. 310–321. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.10.023
57. Щелчкова Н.А., Кокая А.А., Ведунова М.В. Роль нейротрофических факторов при гипоксии новорожденных // VI Балтийский конгресс по детской неврологии: сборник тезисов / под ред. В.И. Гузева. Санкт-Петербург, 2016. С. 409–410.
58. Голосная Г.С., Котий С.А. Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС // *Вопросы современной педиатрии.* 2006. Т. 5. № 1. С. 149.
59. Морозова А.Ю., Милютин Ю.П., Ковальчук-Ковалевская О.В. и др. Содержание нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019. Т. 68. № 1. С. 29–36. DOI: 10.17816/JOWD68129-36
60. Vedunova M.V., Mishchenko T.A., Mitroshina E.V., Mukhina I.V. TrkB-mediated neuroprotective and antihypoxic properties of brain-derived neurotrophic factor // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2015. Vol. 2015. P. 453901. DOI: 10.1155/2015/453901

REFERENCES

1. Perepelica SA, Golubev AM, Moroz VV, et al. Causes of acute intranatal and postnatal hypoxia in neonatal infants. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012;VIII(6):17–22. (In Russ.)
2. Gunin AG, Milovanov MM, Denisova TG. Methods of fetal assessment in labors. *Zdravoohranenie Chuvashii*. 2014;3(3):9–48. (In Russ.)
3. Kuznetsov PA, Kozlov PV. Fetal hypoxia and neonatal asphyxia. *Lechebnoe delo*. 2017;(4):9–15. (In Russ.)
4. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340(7756):1121. DOI: 10.1136/bmj.c1471
5. Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, et al. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(6):1506–1512. DOI: 10.1016/0002-9378(92)91728-s
6. Rubak SL. Lactate measurement in umbilical cord blood in neonates. *Ugeskr Laeger*. 2010;172(1):364–368.
7. East CE, Leader LR, Sheehan P, et al. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD006174. DOI: 10.1002/14651858.CD006174.pub3
8. Wiberg-Itzel E. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomised controlled multicenter trial. *Br Med J*. 2008;336:1284–1287. DOI: 10.1136/bmj.39553.406991.25
9. Nordström L, Achanna S, Naka K, Arulkumaran S. Fetal and maternal lactate increase during active second stage of labour. *BJOG*. 2001;108(3):263–268. DOI: 10.1136/10.1111/j.1471-0528.2001.00034.x
10. Wiberg N, Källén K. Fetal scalp blood lactate during second stage of labor: determination of reference values and impact of obstetrical interventions. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(5):612–617. DOI: 10.1080/14767058.2016.1181167
11. Orsonneau J-L, Fraissinet F, Sébille-Rivain V, et al. Suitability of POC lactate methods for fetal and perinatal lactate testing: considerations for accuracy, specificity and decision making criteria. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(2):397–404. DOI: 10.1515/cclm-2012-0201
12. Wiberg N, Klausen TW, Tyrberg T, et al. Infant outcome at four years of age after intrapartum sampling of scalp blood lactate for fetal assessment. A cohort study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193887. DOI: 10.1371/journal.pone.0193887
13. Remneva OV, Fadeeva NI, Fil'chakova ON, et al. Intranatal fetal hypoxia: diagnostic possibilities, reserves reducing the incidence of cerebral disorders in full-term newborns. *Rossiyskij vestnik pediatrii*. 2015;5(5):61–66. (In Russ.)
14. Pogorelova TM, Gun'ko VO, Drukker NA, Linde VA. Protein-markers of placental insufficiency. *Biomeditsinskaya himiya*. 2010;56(5):616–620. (In Russ.)
15. Loukovaara M, Teramo K, Alfthan H, et al. Amniotic fluid S100B protein and erythropoietin in pregnancies at risk for fetal hypoxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142(2):115–118. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.10.008
16. Summanen M, Seikku L, Rahkonen P, et al. Comparison of umbilical serum copeptin relative to erythropoietin and S100B as asphyxia biomarkers at birth. *Neonatology*. 2017;112(1):60–66. DOI: 10.1159/000456063
17. Irmak K, Tüten N, Karaoglu G, et al. Evaluation of cord blood creatine kinase (CK), cardiac troponin T (cTnT), N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and s100B levels in nonreassuring foetal heart rate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(8):1249–1254. DOI: 10.1080/14767058.2019.1632285
18. Trevisanuto D, Picco G, Golin R, et al. Cardiac troponin I in asphyxiated neonates. *Biol Neonate*. 2006;89(3):190–193. DOI: 10.1159/000089795
19. Stefanović V, Loukovaara M. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia. *Croat Med J*. 2005;46(5):801–807.
20. Joseph S, Kumar S, Ahamed MZ, Lakshmi S. Cardiac troponin-T as a marker of myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr*. 2018;85(10):877–84. DOI: 10.1007/s12098-018-2667-3
21. Asrani P, Aly AM, Jiwani AK, et al. High-sensitivity troponin T in pre-term infants with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2018;38(11):1483–1489. DOI: 10.1038/s41372-018-0192-x
22. Whitehead C, Teh WT, Walker SP, et al. Quantifying circulating hypoxia-induced RNA transcripts in maternal blood to determine *in utero* fetal hypoxic status. *BMC Med*. 2013;11(1):1–12. DOI: 10.1186/1741-7015-11-256
23. Turrini I, Sorbi F, Ghizzoni V, et al. Severe fetal distress and placental damage might be associated with high troponin i (cTnl) levels in mothers. *Am J Case Rep*. 2018;19:194–198. DOI: 10.12659/AJCR.906617
24. Fleming SM, O'Gorman T, Finn J, et al. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG*. 2000;107(11):1417–1420. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11658.x
25. Joyal D, Leya F, Koh M, et al. Troponin I levels in patients with preeclampsia. *Am J Med*. 2007;120(9):819.e13–14. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.068
26. Whitehead CL, Teh WT, Walker SP, et al. Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia *in-utero*. *PLoS One*. 2013;8(11):e78487. DOI: 10.1371/journal.pone.0078487
27. Human reproductive and prenatal genetics. Ed. by P.C.K. Leung, J. Qiao. London: Academic Press; 2019.
28. Looney AM, Walsh BH, Moloney G, et al. Downregulation of umbilical cord blood levels of mir-374a in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2015;167(2):269–273. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.04.060
29. Shi J-P, Li Y-W, Sang G-M, et al. Expression and significance of serum miRNA-21 expression in neonates with HIE. *Pr Prev Med*. 2018;25:655–658. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.06.005
30. Ponnusamy V, Yip PK. The role of microRNAs in newborn brain development and hypoxic ischaemic encephalopathy. *Neuropharmacology*. 2019;149:55–65. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.041
31. Tissot van Patot MC, Murray AJ, Beckey V, et al. Human placental metabolic adaptation to chronic hypoxia, high altitude: hypoxic preconditioning. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(1):R166–172. DOI: 10.1152/ajpregu.00383.2009
32. Nuñez A, Benavente I, Blanco D, et al. Oxidative stress in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88(4):228.e1–228.e9. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.05.005
33. Mitroshina EV, Abogessimengane BZH, Urazov MD, et al. Adaptive role of glial cell line-derived neurotrophic factor in cerebral ischemia. *Sovremennyye Tekhnologii V Medicin*. 2017;9(1):68–76. (In Russ.)
34. Turovsky EA, Zinchenko VP, Gaidin SG, Turovskaya MV. Calcium-binding proteins protect gabaergic neurons of the hippocampus from hypoxia and ischemia *in vitro*. *Biol Membr*. 2017;34(5):68–80. DOI: 10.1134/S1990747818010105
35. Coimbra-Costa D, Alva N, Duran M, et al. Oxidative stress and apoptosis after acute respiratory hypoxia and reoxygenation in rat brain. *Redox Biol*. 2017;12:216–225. DOI: 10.1016/j.redox.2017.02.014
36. Grow J, Barks JD. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin Perinatol*. 2002;29(4):585–602. DOI: 10.1016/s0095-5108(02)00059-3
37. Ostrova IV, Avrushchenko MS. Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) increases the resistance of neurons to death in the postresuscitation period. *General Reanimatologiya*. 2015;11(3):45–53. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-45-53
38. Ikeda T, Xia XY, Xia YX, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against ischemia/hypoxia-induced

- brain injury in neonatal rat. *Acta Neuropathol.* 2000;100(2):161–7. DOI: 10.1007/s004019900162
39. Morozova AY, Arutyunyan AV, Milyutina YuP, et al. The dynamics of the contents of neurotrophic factors in early ontogeny in the brain structures of rats subjected to prenatal hypoxia. *Neurochemistry.* 2018;35(3):256–263. (In Russ.). DOI: 10.1134/S1027813318030081
40. Morozova AY, Arutyunyan AV, Milyutina Yu P, et al. Influence of prenatal hypoxia on the content of neuron specific enolase in the structures of the brain and blood serum of rats in early ontogeny. *Neurochemistry.* 2020;37(3):233–239. (In Russ.). DOI: 10.31857/S1027813320030085
41. Shchelchkova NA, Kokaya AA, Bezhenar' VF, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor in chronic fetal oxygen deprivation. *Sovremennye Tekhnologii V Medicine.* 2020;12(1):25–33. (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2020.12.1.03+
42. Cheng H, Fu Y-S, Guo J-W. Ability of GDNF to diminish free radical production leads to protection against kainate-induced excitotoxicity in hippocampus. *Hippocampus.* 2004;14(1):77–86. DOI: 10.1002/hipo.10145
43. Shang J, Deguchi K, Yamashita T, et al. Antiapoptotic and antiapoptotic effects of glial cell line-derived neurotrophic factor and hepatocyte growth factor after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosci Res.* 2010;88(10):2197–2206. DOI: 10.1002/jnr.22373
44. Szydłowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium.* 2010;47(2):122–129. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.01.003
45. Ahn SY, Chang YS, Sung DK, et al. Pivotal role of brain-derived neurotrophic factor secreted by mesenchymal stem cells in severe intraventricular hemorrhage in newborn rats. *Cell Transplant.* 2017;26(1):145–156. DOI: 10.3727/096368916X692861
46. Feng N, Hao G, Yang F, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes the functional recovery of the central nervous system following cerebral ischemia by inhibiting myelin-associated inhibitor expression and neural apoptosis. *Exp Ther Med.* 2016;11(5):1595–600. DOI: 10.3892/etm.2016.3089
47. Mitkari B, Nitzsche F, Kerkelä E, et al. Human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells produce efficient localization in the brain and enhanced angiogenesis after intra-arterial delivery in rats with cerebral ischemia, but this is not translated to behavioral recovery. *Behav Brain Res.* 2014;259:50–59. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.10.030
48. Zhang R, Liu Y, Yan K, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2013;10:106. DOI: 10.1186/1742-2094-10-106
49. Lee NM, Chae SA, Lee HJ. Effects of neural stem cell media on hypoxic injury in rat hippocampal slice cultures. *Brain Res.* 2017;1677:20–25. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.09.018
50. Liu X, Wang X, Li A, Jiao X. Effect of mesenchymal stem cell transplantation on brain-derived neurotrophic factor expression in rats with Tourette syndrome. *Exp Ther Med.* 2016;11(4):1211–1216. DOI: 10.3892/etm.2016.3059
51. Zheng Z, Zhang L, Qu Y, et al. Mesenchymal stem cells protect against hypoxia-ischemia brain damage by enhancing autophagy through brain derived neurotrophic factor/mammalian target of rapamycin signaling pathway. *Stem Cells.* 2018;36(7):1109–1121. DOI: 10.1002/stem.2808
52. Sheng S, Huang J, Ren Y, et al. Neuroprotection against hypoxic/ischemic injury: δ -opioid receptors and BDNF-TrkB pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(1):302–315. DOI: 10.1159/000489808
53. Vedunova MV, Sakharnova TA, Mitroshina EV, et al. Antihypoxic and neuroprotective properties of BDNF and GDNF *in vitro* and *in vivo* under hypoxic conditions. *Sovremennye Tekhnologii v Medicine.* 2014;6(4):38–47. (In Russ.)
54. Duarte EP, Curcio M, Canzoniero LM, Duarte CB. Neuroprotection by GDNF in the ischemic brain. *Growth Factors.* 2012;30(4):242–257. DOI: 10.3109/08977194.2012.691478
55. Shishkina TV. Antigipoksicheskie i nejroprotektornoe dejstvie glial'nogo nejrotroficheskogo faktora pri modelirovanii faktorov ishemii [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2017 [cited 23 Aug 2021]. Available from: <http://www.dslib.net/fiziologia/antigipoksicheskie-i-nejroprotektornoe-dejstvie-glialnogo-nejrotroficheskogo.html>. (In Russ.)
56. Shishkina TV, Mishchenko TA, Mitroshina EV, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) counteracts hypoxic damage to hippocampal neural network function *in vitro*. *Brain Res.* 2018;1678:310–321. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.10.023
57. Shchelchkova NA, Kokaya AA, Vedunova MV. Rol' nejrotroficheskikh faktorov pri gipoksii novorozhdennykh. In: VI Baltijskij kongress po detskoj nevrologii: sbornik tezisov. Ed. by V.I. Guzeva. Saint Petersburg; 2016. P. 409–410. (In Russ.)
58. Golosnaya GS, Kotij SA. Vaskuloendotelial'nyj faktor rosta (VEGF) i nejrotroficheskij faktor golovnogogo mozga (BDNF) u novorozhdennykh s perinatal'nymi gipoksicheskimi porazheniyami CNS. *Questions of modern pediatrics.* 2006;5(1):149. (In Russ.)
59. Morozova AY, Milyutina YP, Kovalchuk-Kovalevskaya OV, et al. Neuron-specific enolase and brain-derived neurotrophic factor levels in umbilical cord blood in full-term newborns with intrauterine growth retardation. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2019;68(1):29–36. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68129-36
60. Vedunova MV, Mishchenko TA, Mitroshina EV, Mukhina IV. TrkB-mediated neuroprotective and antihypoxic properties of brain-derived neurotrophic factor. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:453901. DOI: 10.1155/2015/453901

ОБ АВТОРАХ

* Ольга Викторовна Рождественская;

адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 4;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2280-9196>;

e-mail: olgamish@inbox.ru

Анна Александровна Кокая, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7324-5947>;

e-mail: kann9998@yandex.ru

Виталий Федорович Беженарь, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>;

Researcher ID: R-7055-2017; Scopus Author ID: 57191963583;

eLibrary SPIN: 8626-7555; e-mail: bez-vitaliy@yandex.ru

AUTHORS INFO

* Olga V. Rozhdestvenskaya, MD;

address: 6-8 building 4 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2280-9196>;

e-mail: olgamish@inbox.ru

Anna A. Kokaya, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7324-5947>;

e-mail: kann9998@yandex.ru

Vitaly F. Bezhenar, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>;

Researcher ID: R-7055-2017; Scopus Author ID: 57191963583;

eLibrary SPIN: 8626-7555; e-mail: bez-vitaliy@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author