

© БЕРЕЖАНСКАЯ С.Б., ЛУКЬЯНОВА Е.А., АБДУРАГИМОВА М.Х.

УДК 616.13/14-018.74+616.8]-037-056.7-053.3

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-14-23

Молекулярно-генетические предикторы эндотелиальной дисфункции и нарушений ангио- и нейрогенеза в перинатальном периоде (обзор литературы)

С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, М.Х. Абдурагимова

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет», г. Ростов-на-Дону 344012, Российская Федерация

Резюме. Патологические состояния перинатального периода лежат в основе множества болезней подростков и взрослых, в числе которых особую частоту и значимость имеют болезни центральной нервной системы, уязвимой в период интенсивного ante- и раннего постнатального развития, особенно при соответствующей генетической предрасположенности. Это приводит к развитию патологии, проявляющейся в разные, в том числе, и отдаленные возрастные этапы. В связи с указанным целью обзора явилось обоснование молекулярно-генетических предикторов эндотелиальной дисфункции и ее роли, как пускового механизма, в патогенезе патологии беременности, формировании нарушений ангио- и нейрогенеза в перинатальном периоде. Приведена дискуссия о вкладе врожденного и приобретенного в базовых механизмов развития плода, в том числе, мозга и его патологии. Представлены факты в пользу внутриутробно программируемых заболеваний. Обзор написан на основании анализа литературы, приведенной в базах данных eLIBRARY.RU, Cyberleninka, Pub Med, Web of Science, MEDLINE 2005-2021 гг. с превалированием последних 5-7 лет по ключевым словам: молекулярно-генетические предикторы, преэклампсия, ангиогенез, нейрогенез, фактор роста эндотелия сосудов или VEGF.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, преэклампсия, плод, новорожденный, ангиогенез, нейрогенез, полиморфизм генов.

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

Для цитирования: Бережанская СБ, Лукьянова ЕА, Абдурагимова МХ. Молекулярно-генетические предикторы эндотелиальной дисфункции и нарушений ангио- и нейрогенеза в перинатальном периоде. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):14-23. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-14-23

Molecular and genetic predictors of endothelial dysfunction and impairment of angio- and neurogenesis in the perinatal period (a literature review)

S.B. Berezhanskaya, E.A. Lukyanova, M.K. Abduragimova

Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don 344012, Russian Federation

Abstract. Perinatal pathologies serve as the basis for a great variety of diseases in teenagers and adults including the especially frequent and important diseases of the nervous system which is vulnerable during the period of ante- and early postnatal development, especially against the background of genetic predisposition to it. This leads to development of pathology also manifesting at later stages of life. In this connection, the review presents molecular and genetic predictors of endothelial dysfunction and impairment of angio- and neurogenesis during the perinatal period. The article presents facts related to the influence of endothelial dysfunction as a trigger for pregnancy pathology and fetal-programmed diseases. A discussion regarding the contribution made by the congenital and by the acquired into basic mechanisms of fetal development including the brain and its pathologies.

Key words: endothelial dysfunction, preeclampsia, fetus, newborn, angiogenesis, neurogenesis, genetic polymorphism.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Berezhanskaya SB, Lukyanova EA, Abduragimova MK. Molecular and genetic predictors of endothelial dysfunction and impairment of angio- and neurogenesis in the perinatal period. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):14-23. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-14-23

Роль перинатального периода для дальнейшего развития и становления нейрофизиологических функций в жизни человека не вызывает сомнений, поскольку на фоне нераспознанных и нелеченных патологических состояний плода инноворожденного развивается множество болезней подростков и взрослых, в числе которых особую частоту и значимость имеют болезни сердечно-сосудистой и центральной нервной системы [1,2]. Доказано, что в период интенсивного ante- и раннего постнатального развития мозг крайне уязвим для действия неблагоприятных факторов, что при соответствующей генетической предрасположенности может привести к развитию морфо-функциональных нарушений, проявляющихся в последующие возрастные этапы.

Важным фактором в генезисе нейрональных нарушений перинатального периода является церебральная ишемия, обусловленная снижением мозгового кровотока и приводящая не только к кислородной депривации, но и уменьшению поступления глюкозы в мозг. Таким образом, большинство неврологических нарушений этого периода являются результатом комбинации гипоксии и ишемии. Одним из основных условий развития перинатальной гипоксии (ПГ) является нарушение функции плаценты [3, 4].

Общепризнано, что внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденного рассматриваются как один из основных патогенетических факторов повреждения мозга. Хроническая гипоксия плода – это состо-

яние длительного и постоянного дефицита кислорода вследствие различных причин, самая распространенная из которых фетоплацентарная недостаточность (ФПН). Обусловленное этой патологией снижение кровотока в системе «мать-плацента-плод», связанное с нарушением функции плаценты, хроническая гипоксия и гипогликемия вызывают значительные изменения развития ЦНС, обуславливающие снижение как общего объема мозга, так и коры, уменьшение числа нейронов, замедление миелинизации. В результате, гипоксия, как первичный повреждающий фактор, вызывает гибель нейронов. Поврежденные клетки выделяют стрессорные агенты, такие как NO и цитокины, которые провоцируют вторичные отставленные нарушения, приводящие к увеличению области повреждения [5].

Вызванные ПГ повреждения наиболее выражены в коре, базальных ганглиях, гиппокампе, мозжечке, то есть в зонах, регулирующих движение. Наряду с повреждением белого вещества, в процесс вовлекаются кортикальное и субкортикальное серое вещество, уменьшается объем таламуса, гиппокамп, стриатума, базальных ганглиев и мозжечка, увеличивается объем желудочков. Такие изменения структуры мозга определяют формирование морфо-функциональных нарушений (церебральный паралич, эпилепсия, когнитивные нарушения, синдромом ухудшением памяти и способности к обучению) [6]. Наряду с большой значимостью, сохраняющимся интересом и вниманием к указанным причинам и последствиям гипоксии, исследования, посвященные изучению внутриутробно программируемых заболеваний человека, в последние годы стали в центре научных интересов специалистов разных областей знаний: перинатальных и неонатологов, гинекологов, терапевтов, неврологов, генетиков и других [7, 8].

Ранее опубликованные исследования указывают, что у беременных с гестационными гипертензивными расстройствами выявлены однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене киназного рецептора вставочного домена (KDR), являющегося основным рецептором фактора роста эндотелия сосудов А. (VEGFA) регулирует развитие сосудистой системы плаценты. Установлено, что два полиморфизма в гене KDR (-604T / C и Val297Ile) связаны с ишемической болезнью сердца [12]. Исследования связи SNP с ПЭ, гестационной гипертензией и задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР) выявили что отцовское и неонатальное носительство полиморфизма KDR -604T / C связано с риском преэклампсии и ЗВУР плода.

Установленные однозначные сосудистые нарушения в плаценте при беременности, осложненной ПЭ, и у новорожденных со ЗВУР, с учетом выше приведен-

ных данных, подтверждают повышенный риск развития ишемической болезни сердца у данного контингента детей в старшем возрасте.

Принимая во внимание тяжесть клинических проявлений ПЭ и последующего неблагоприятного прогноза для беременной и плода, имели место в прошлом и продолжают в настоящее время клинические и экспериментальные исследования, включающие математический анализ для выделения женщин, подверженных риску преэклампсии и факторов риска развития ранней преэклампсии при последующей беременности [13, 14]; метаанализ полиморфизмов VEGF, связанных с риском преэклампсии [15, 16]; диагностические показатели скрининга преэклампсии в первом триместре; рутинные клинические исследования на основании индекса пульсации маточной артерии и факторов риска для матери [17].

Многоцентровое исследование, включавшее 2018 случаев ПЭ и 2632 контрольных [15], выявило значимые ассоциации между полиморфизмами VEGF (rs3025039, rs2010963) и риском ПЭ в изучаемой популяции. В ходе анализа обследованных подгрупп обнаружили, что полиморфизм rs3025039 был связан с повышенным риском развития ПЭ среди китайцев, а rs2010963 - в подгруппе европейцев, что подтверждало значимость генетических маркеров для раннего прогнозирования ПЭ.

На основании метаанализов выявлены также ассоциация SNP VEGF и риском диабетической ретинопатии [18], а также с риском развития синдрома поликистозных яичников [19].

Точная патофизиология ПЭ остается неизвестной, но однозначна ее тесная связь с развитием плаценты. Пристальное внимание в этом плане привлекает семейство ангиогенных факторов VEGF, включая VEGFA-D и фактор роста плаценты (PlGF). VEGFA и PlGF, действующие через свои рецепторы VEGFR1 (Flt-1-Fms-подобный рецептор тирозинкиназы-1) и VEGFR2 (KDR), считаются наиболее важными в регуляции раннего развития сосудов плаценты. VEGFA, PlGF, Flt-1 и KDR экспрессируются в ворсинчатых и в неворсинчатых трофобластах, эндотелии ворсинок сосудов, а также в естественных клетках-киллерах, причем уровень их экспрессии изменяется при ПЭ [20, 21].

Эти свойства VEGF привели к исследованию его в качестве потенциальной патофизиологической молекулы при ПЭ. В большинстве исследований сравнивали сывороточные уровни VEGF в кровотоке матери при беременности с ПЭ и при неосложненной беременности. В настоящее время исследователей привлекает и, видимо, диагностически и прогностически более точна и значима, количественная оценка VEGF и его рецепторов в ткани плаценты. Однако в лите-

ратуре существуют значительные расхождения в отношении уровней плацентарного VEGF при беременности с ПЭ. Сообщалось, что уровни мРНК VEGF в плаценте снижались, повышались или не менялись в случаях тяжелой ПЭ по сравнению с неосложненной контрольной группой [20, 22].

Для уточнения уровня экспрессии мРНК VEGFA в плаценте при ПЭ по сравнению с неосложненной беременностью и получения дополнительных доказательств ее роли при ПЭ выделены беременные с тяжелой формой (в том числе с HELLP-синдромом) и легкой с последующим сравнением плацентарных характеристик VEGFA для этих когорт [23]. Определено, что экспрессия плацентарной мРНК VEGFA была снижена в случаях синдрома ТЭЛА по сравнению с контрольной группой. Снижение было более значительным в категориях с HELLP-синдромом и тяжелой ПЭ. В то же время, в отдельных случаях (на ранней стадии болезни) имела место, напротив, повышенная экспрессия мРНК VEGF у пациенток с тяжелой формой синдрома ТЭЛА по сравнению с контролем. Таким образом, подтверждена гипотеза Sgambati et al., что уровни VEGF могут быть связаны с различной степенью клинической тяжести и предшествовавшей длительности гипертонических расстройств у беременных [22]. Известно, что гипоксические плаценты от беременных с гипертоническими расстройствами стимулируют продукцию VEGF. Следовательно, при тяжелых клинических проявлениях (даже при синдроме ТЭЛА) есть непродолжительное начальное компенсаторное повышение экспрессии плацентарного VEGF при попытке восстановить нормальный кровоток. По мере прогрессирования гипертонической патологии увеличение количества дисфункциональной и поврежденной ткани плаценты приводит к снижению VEGF, несмотря на попытки компенсации. У беременных с HELLP-синдромом, одной из наиболее тяжелых форм ПЭ, уровень VEGF на фоне прогрессирования патологии был самым низким по сравнению с контролем. Истинное кратное изменение VEGF при HELLP-синдроме и группой контроля составило - 13,333 (ниже) [23].

Наряду с ролью VEGF установлено, что его рецептор sFlt-1 при преэклампсии выделяется из плаценты в материнское кровообращение, вызывая дисфункцию эндотелия и повреждение органов [12, 24]. Вариант сплайсинга, sFlt-1 e15a, является наиболее распространенным sFlt-1, полученным из плаценты, и возможно, основной изоформой sFlt-1, способствующей патофизиологии преэклампсии. Для четких характеристик указанного белка, всестороннего изучения его биологической активности, антиангиогенных свойств, данных об уровне его в сыворотке крови при нормальной и преэкламптической беременности про-

ведены sFlt-1 e15a-специфические ИФА [25]. Выявлено, что белок sFlt-1 e15a экспрессировался в синцитиотрофобласте с последующим повышением уровня в сыворотке в динамике беременности, причем уровни sFlt-1 e15a сыворотки увеличивались в 10 раз при ранней преэклампсии по сравнению с нормотензивным контролем. Проведенные исследования подтвердили, что sFlt-1 e15a является биологически активным, способен ингибировать передачу сигналов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-2 и блокировать последующее фосфорилирование протеинкиназы B (Akt). Кроме того, sFlt-1 e15a, обладая антиангиогенными свойствами, уменьшает миграцию эндотелиальных клеток, их инвазию и ингибирует образование трубок из эндотелиальных клеток. Экспериментально доказано, что введение sFlt-1 e15a блокировало ростки, вызванные VEGF, из колец аорты мыши *ex vivo*. Таким образом, четко продемонстрировано, что sFlt-1 e15a увеличивается при преэклампсии, противодействует передаче сигналов VEGF и обладает антиангиогенной активностью [26, 27].

Отражением указанной выше проблемы явились исследования по изучению ангиогенных и антиангиогенных факторов у недоношенных новорожденных от матерей с преэклампсией и без нее. Установлены более высокие уровни sFlt-1 и более низкие уровни VEGF не только у беременных с ПЭ, но и у их новорожденных с низкой к гестационному сроку массой, что свидетельствовало о преобладании антиангиогенных механизмов при ПЭ не только у женщин, но и у детей со ЗВУР [24, 28].

Идея о том, что в основе патогенеза основных осложнений гестации лежит патология эндотелия, принадлежит Roberts et al. [29]. Учитывая, что лежащий в основе ПЭ патогенез все еще остается «неуловимым», от преэклампсии по-прежнему нет лекарства, и роды остаются единственным окончательным лечением, за последние два десятилетия были продолжены изыскания и рассматриваются различные механизмы, вызывающие ПЭ, включая дефектную плаценту, дисбаланс циркулирующих ангиогенных факторов, плацентарную ишемию и гипоксию, аномальное иммунное взаимодействие на границе раздела матери и плода и путь ренин-ангиотензин [30]. Среди них повышенные антиангиогенные факторы, такие как Flt-1 и эндоглин (ENG), признаны ключевыми патогенными медиаторами материнской преэклампсии и вместе с лептином (LEP) и регулятором биодоступности инсулиноподобного фактора роста паппализином 2 (PAPP2) представлены в качестве биомаркеров диагностики и прогнозирования преэклампсии. Тем не менее, отсутствие четкой достоверности этих маркеров ограничивают широкое применение их в клинической практике, требуя более жесткие клинические испытания

для разработки новых диагностических критериев и оценки их эффективности и чувствительности. Таким образом, открытие новых биомаркеров на основе более глубокого понимания патологии заболевания остается актуальной задачей [31, 32].

Чрезвычайно важно помнить, что преэклампсию можно разделить на раннюю (<34 недель беременности) и позднюю преэклампсию (≥ 34 недель беременности) в зависимости от времени появления клинических симптомов. Хорошо известно, что раннее развитие ПЭ связывают с аномальной плацентой, вторичной по отношению к дефектному ремоделированию спиральных артерий матки, в то время как развитие ПЭ после 34 недель более вероятно из-за дисбаланса между старением плаценты и предрасположенностью матери к сердечно-сосудистым и метаболическим заболеваниям. Тем не менее, детали различий между указанными формами ПЭ все еще плохо изучены, в связи с чем в настоящем исследовании [33] авторы интегрировали общедоступные ресурсы и провели системное сравнение транскриптомов плацентарной и периферической крови для изучения внутриутробных и материнских различий при разных формах ПЭ и их контрольными группами. Результаты продемонстрировали фундаментальные патологические различия между ними и выявили специфические транскрипты материнской крови в качестве биомаркеров соответственно каждой форме, в связи с чем предложено рассматривать их как две разные болезни с разными маркерами. Сравнительное транскриптомное профилирование плаценты от пациентов с ранней и поздней формами обнаружило, что количество дифференциально экспрессируемых генов (DEG) у женщин при раннем развитии ПЭ было намного больше по сравнению с таковым в группе контроля и поздним развитием ПЭ, подтверждая, что ранняя форма ПЭ является плацентарной болезнью. Стоит отметить, что при сравнении профилей экспрессии генов при обеих формах болезни обнаружено большое количество DEG, указывающих на дифференциальные отличия плацент в указанных формах ПЭ. Кластеризация DEG для обеих форм преэклампсии и их контролей также показала значительное расхождение между группами. Экспрессия генов с поздней ПЭ была ближе к нормальной беременной плаценте. Важно отметить, что уровни экспрессии нескольких известных патогенных факторов и диагностических маркеров преэклампсии, таких как Flt-1, ENG, LEP и PAPPA2, были намного выше в плаценте при ранней форме, указывая на то, что их роль в патологии и диагностике преэклампсии может быть ограничена только данной формой.

Во время нормальной имплантации плаценты клетки вне ворсинчатого трофобласта проникают

глубоко в эндометрий до уровня миометрия, что приводит к ремоделированию спиральных артерий матки на границе раздела матери и плода для обеспечения его питания. Известно, что дисфункция инвазии трофобластов вызывает неполное ремоделирование спиральных артерий, что, в свою очередь, приводит к гипоксии и оксидативному стрессу в плаценте, вызывая преэкламптические симптомы [30, 34]. В этот процесс вовлечены многие типы клеток из плаценты и эндометрия [35, 36]. Недавно построенный одноклеточный атлас интерфейса матери и плода предоставил возможность определить специфичность клеточной экспрессии дифференциально экспрессируемых генов, которые идентифицировали разные формы, и, следовательно, позволили определить популяцию клеток, ответственную за заболевание [37]. Полученные данные включали большое количество новых дифференциально экспрессируемых генов (DEG), часть из которых при ранней форме активировалась (например, WDR86, CDO1, GREM2), другие, напротив, подавлялись (FAM167B, RAC3, PNMAL1), а некоторые (TPTE и MART) были согласованно изменены при обеих формах.

Поиск общих активируемых или подавленных DEG между отдельными формами ПЭ идентифицировал только 15 и 8 генов, причем большинство из них были некодирующими РНК с неизвестными функциями.

Исследование ключевых биологических процессов и сигнальных путей, лежащих в основе DEGs при разных формах ПЭ, позволило по-новому взглянуть на некоторые патогенетические механизмы дисфункции плаценты при преэклампсии. Например, низкие уровни экспрессии белков базальной мембраны (ламнина) связаны с ПЭ, но их патогенная роль неоднозначна. Обнаружено, что «сборка базальной мембраны» при ранней форме была исключительно обогащена подавляющими DEGs, указывая, что дисфункция ламинина может нарушать сборку базальной мембраны и, таким образом, запускать эту форму ПЭ [34].

В целом плацентарные клетки границы раздела матери и плода могут быть сгруппированы в 15 субпопуляций, включая вневорсинчатый трофобласт, ворсинчатый цитотрофобласт синцитиотрофобласт, эндотелиальные клетки, фибробласты, эпителиальные клетки и макрофаги. Клеточно-специфические гены были идентифицированы и с помощью математического анализа определена клеточная специфичность экспрессии DEG для каждой субпопуляции. В общей сложности 94 активированных и 206 подавленных DEG были специфически экспрессированы по типу клеток при ранней ПЭ, тогда как только 16 и 6 соответствующих DEG были обнаружены при поздней. Активированные DEGs ранней формы были высоко

обогатены ворсинчатым трофобластом, что подтвердило его роль в патогенезе ранней преэклампсии.

Высокое сходство, как указано ранее, транскриптомов плаценты между поздней формой ПЭ и здоровой контрольной группой предполагает, что дисфункция плаценты не является ее основной причиной. Сравнение транскриптомов материнской периферической крови между различными формами преэклампсии и соответствующими контрольными группами выявило, что количество DEG в ранней форме было небольшим, в то время как тяжелые, так и нетяжелые поздние ПЭ имели очевидные различия в профилях экспрессии генов по сравнению с их соответствующими контролями. Корреляционный анализ образцов подтвердил различие транскриптомов материнской крови между формами ПЭ.

Таким образом, картирование DEGs в ранних формах ПЭ в атлас клеток интерфейса матери и плода позволило идентифицировать 35 факторов, происходящих от клеток вневорсинчатого трофобласта и ворсинчатого цитотрофобласта, в числе которых и указанные ранее Flt-1, ENG, LEP и RAPP2. Прямой контакт трофобластов с материнской кровью в маточных спиральных артериях позволяет этим секретируемым плацентой белкам высвобождаться в материнское кровообращение и быть обнаруженными в периферической крови. Сравнительный и сетевой анализ DEGs в транскриптомах клеток крови при поздней ПЭ также позволил идентифицировать потенциальные биомаркеры и терапевтические мишени для указанной формы. Так, уровни мРНК IGF2 и ORM DL3 были чрезвычайно снижены в материнской крови пациентов с тяжелой формой ПЭ. Так же RGS2 и гематопоэтический экспрессируемый гомеобокс (HNEX) были подавлены, а рецептор тромбосана A2 (TBXA2R) был усилен у пациентов с легкой формой [33]. Кроме того, идентифицированы несколько сигнальных путей и регуляторов, определяющих тяжесть ПЭ. Таким образом предоставлены убедительные доказательства, позволяющие характеризовать две ранее рассмотренные формы преэклампсии как две формы болезни [38, 39].

Приведенные данные свидетельствуют о высоком интересе, значимости и в связи с этим большим числе исследований по диагностике, прогнозированию плацентарной недостаточности, особенно на ранних сроках беременности, включая многочисленные параметры, в числе которых особая роль принадлежит VEGF и его рецепторам, существенно влияющим на процессы ангиогенеза.

Установлено снижение количества эндотелиальных клеток-предшественников (EPC) и увеличение количества естественных киллеров в периферической крови в первом триместре при развитии преэ-

клампсии в последующем, что было расценено как ранние маркеры прогнозирования преэклампсии и неудовлетворительного фетального неврологического прогноза для потомства [40, 41].

В этой связи логично напомнить, что перинатальная гипоксия-ишемия (ГИ) тесно связана с широким спектром неврологических нарушений у детей. Ключевыми процессами, необходимыми для восстановления после их повреждения, является увеличение числа предшественников, способных регенерировать поврежденные клетки, и направление их дифференцировки к типам клеток, которые необходимо заменить. Поскольку гипоксия индуцирует выработку VEGF, логично предположить, что именно разные изоформы VEGF по-разному будут влиять на пролиферацию и дифференцировку предшественников субвентрикулярной зоны головного мозга плода (SVZ) и могут быть ключевыми медиаторами восстановления тканей после повреждения ГИ.

В экспериментальном исследовании во время острой ГИ VEGF-A и VEGF-C были введены в SVZ, что способствовало, во-первых, увеличению диаметра кровеносных сосудов SVZ. В динамике наблюдения выявлено, что VEGF-A способствовал дифференцировке астроцитов из глиальных предшественников SVZ, тогда как VEGF-C стимулировал пролиферацию как ранних, так и поздних предшественников олигодендроцитов, которая могла быть ограничена или устранена путем блокирования VEGFR-3. В целом, эти результаты подтвердили, что проведенные исследования дают новое понимание сигналов, которые координируют реактивные ответы предшественников в SVZ на ГИ плода и новорожденного. Следовательно, факторы, которые увеличивают продукцию VEGF-C, и/или агонисты, стимулирующие VEGFR-3, могут стимулировать и развитие клеток-предшественников олигодендроцитов, усиление миелинизации после перинатального повреждения головного мозга [42].

Принимая во внимание особую роль VEGF и его рецепторов в процессах перинатального васкуло- и ангиогенеза, становится понятной вероятность формирования в отдаленные периоды отчетливого сердечно-сосудистого фенотипа, включая измененную сердечно-сосудистую структуру и функцию, снижение переносимости физической нагрузки, а также повышенный риск инсульта и развития других нарушений кровообращения. Преждевременное рождение общепризнано серьезным фактором риска сердечной недостаточности у молодых людей. Недавние исследования подростков и молодых людей показали повышенную частоту артериальной или легочной гипертензии, сосудистой дисфункции, а также значительные кардиальные нарушения [43, 44]. Это обосновывает и подчеркивает важность клинических ис-

следований и экспериментальных работ, изучающих основные патофизиологические механизмы, ответственные за повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний в этой популяции. Исследования, проводимые по всему миру, неуклонно показывают зависимость между степенью недоношенности и частотой повышения АД у взрослых, что неизбежно приводит к увеличению риска смертности от инсульта и патологии, обусловленной другими сосудистыми заболеваниями [2].

Отмечено, что у женщин, родившихся недоношенными, более распространены осложнения беременности, при этом риск гестационной гипертензии и преэклампсии увеличивается вдвое. Kajantie et al. [45] сообщили, что у женщин, родившихся до 34 недель, по сравнению с доношенными, частота ишемической болезни сердца увеличивается примерно в 2 раза. В то же время, преждевременные роды, часто связанные с острым дистрессом у матери и новорожденного, повышают уязвимость недоношенных новорожденных к стрессовым внутриутробным и внеутробным условиям окружающей среды и позволяют предполагать, что механизмы, связанные с преждевременными родами, могут способствовать формированию гипертонии в будущем. Действительно, существуют сообщения, указывающие на ключевую роль уровня зрелости сосудистой сети, развития почек и функции нейроэндокринной системы, включая аномалии ренин-ангиотензиновой системы, в патогенезе сосудистых осложнений и гипертензии у субъектов, родившихся недоношенными [46]. Уменьшение плотности микрососудов и снижение способности прорастания капилляров являются основными детерминантами повышенного сопротивления сосудов, что приводит в последующем к прогрессированию гипертонии. Механизмы, связывающие высокое артериальное давление с нарушением функции капилляров, включают окислительный стресс эндотелия, усиление антиангиогенной активации и преждевременное старение сосудов, что приводит к нарушению их пролиферативной и регенеративной способности.

Эти факторы уже в антенатальном и раннем постнатальном периодах будут напрямую влиять на прорастание капилляров за счет уменьшения стимуляции проангиогенных факторов резидентными эндотелиальными клетками и привлечения эндотелиальных клеток-предшественников в местную неоваскуляризацию [47, 48].

Обнаружены более высокие уровни ранних и поздних ЕРС в пуповинной крови недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными. Повышенное количество ранних эндотелиальных клеток-предшественников в периферической крови недоношенных новорожденных возможно является

одним из патогенетических факторов повреждения сетчатки [49]. Machalinska et al. подтвердили, что у недоношенных новорожденных с гипоксической ретинопатией повышенные уровни VEGF и IGF-1 в крови коррелировали с аномалиями сетчатки, что указывает на то, что эти трофические факторы могут быть предикторами аномальных исходов нервного развития, включая сетчатку [50]. Несмотря на то, что у недоношенных новорожденных наблюдается большее количество ЕРС в пуповинной крови, чем у доношенных новорожденных, было обнаружено, что эти клетки, особенно подтип ЕРС с высокими пролиферативными и ангиогенными свойствами (эндотелиальные колониеобразующие клетки) обладают дисфункциональными ангиостатическими свойствами. Выявлено, что популяция ЕРС у недоношенных более уязвима к экзогенным факторам, таким как оксидативный стресс, а ускоренное их старение в пуповинной крови обусловлено сниженной экспрессией белка SIRT1 [51, 52].

Приведенные данные о фетальных дисфункциональных ангиостатических свойствах чрезвычайно важны, поскольку могут существенно влиять на структурные и функциональные особенности головного мозга и определять прогноз фетального программирования как ближайших, так и отдаленных эпигенетических нарушений в нем и других органах и системах плода.

Интерес исследователей к ПЭ определяется не только отсутствием ясности в вопросах ее этиологии, причин развития тяжелой патологии у беременной, ее плода и новорожденного. Долгосрочные последствия от преэклампсии матери для здоровья и развития выжившего ребенка долгое время вызвали много вопросов, разногласий и на сегодняшний день вопрос вклада врожденного и приобретенного в базовых механизмах развития мозга остается актуальной дискуссионной темой среди ученых. В последние годы широкое звучание получила связь нейроповеденческого развития ребенка с геномным импринтингом на фоне ПЭ [1].

Было показано, что плацента вырабатывает ряд нейропептидных гормонов (гонадотропин, кортикотропный, тиреотропный - релизинг гормоны, соматостатин, окситоцин, хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, хорионический кортикотропин, адренкортикотропный гормон), аналогичных тем, которые вырабатываются гипоталамусом и гипофизом [53]. Быстрые достижения в открытии интегрированной регуляции гомеостаза нейропептидов в головном мозге и плаценте привели к концепции, что плацента может быть подобна «третьему мозгу», связывающему развитый (материнский) и развивающийся (эмбриональный) мозг. Нарушения со

стороны матери передаются плоду через плаценту в виде экспрессии транспортеров, которые регулируют транспорт глюкозы, аминокислот и витаминов, необходимых для роста и развития. Таким образом, плацента служит «главным регулятором» в утробе матери и играет высокофункциональную роль в формировании развития плода [53, 54].

Около 70% известных импринтированных генов экспрессируются в плаценте [55], ряд из них играет критическую роль в регуляции роста и развития плодовой поверхности плаценты, плода и в инструктировании постнатального развития. В зависимости от их функциональной роли импринтированные гены были разделены на четыре основные категории: гены, которые непосредственно регулируют рост плода; гены, которые косвенно регулируют рост плода, изменяя функцию плаценты; гены, которые постнатально модулируют метаболические процессы; и гены, которые связаны с исходами нервного развития младенцев и изменяют их поведение постнатально [56, 57]. Было обнаружено, что импринтированные гены реагируют на обычные раздражители окружающей среды. Например, периконцептуальное и пренатальное воздействие как недостаточного, так и чрезмерного потребления питательных веществ матерью оставляет устойчивые сигналы в профиле метилирования нескольких импринтированных доменов, включая импринтированные гены INS, IGF2, GNASAS и MEG3 [8, 58, 59].

Познание молекулярных механизмов программирования плода через воздействие медицинских проблем, связанных с беременностью, таких как преэклампсия и гипертензия, вызванная беременностью, является той областью исследования, которая позволит сделать важный шаг к предотвращению пожизненных негативных последствий для развития соматического и нервно-психического здоровья потомства.

Литература / References

1. Nomura Y, John RM, Janssen AB, Davey C, Finik J, Buthmann J, Glover V, Lambertini L. Neurodevelopmental consequences in offspring of mothers with preeclampsia during pregnancy: underlying biological mechanism via imprinting genes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(6):1319-1329. DOI: 10.1007/s00404-017-4347-3
2. Gródecka-Szwajkiewicz D, Ułańczyk Z, Zagrodnik E, Łuczowska K, Rogińska D, Kawa MP, Stecewicz I, Safranow K, Machaliński B. Differential Secretion of Angiopoietic Factors and Expression of MicroRNA in Umbilical Cord Blood from Healthy Appropriate-For-Gestational-Age Preterm and Term Newborns-in Search of Biomarkers of Angiogenesis-Related Processes in Preterm Birth. *International Journal*

of Molecular Sciences. 2020;21(4):1305. DOI: 10.3390/ijms21041305

3. Суханова ЮА, Себенцова ЕА, Левицкая НГ. Острые и отставленные эффекты перинатального гипоксического повреждения мозга у детей и в модельных экспериментах на грызунах. *Нейрохимия*. 2016;33(4):276-292. [Suhanova JuA, Sebencova EA, Levickaja NG. Acute and delayed effects of perinatal hypoxic brain damage in children and in model experiments on rodents. *Neurochemistry*. 2016;33(4):276-292. (In Russian)]

4. Mir IN, Chalak LF, Brown LS, Johnson-Welch S, Heyne R, Rosenfeld CR, Kapadia VS. Impact of multiple placental pathologies on neonatal death, bronchopulmonary dysplasia, and neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Pediatric Research*. 2020;87(5):885-891. DOI: 10.1038/s41390-019-0715-y

5. Wang Z, Zhan J, Wang X, Gu J, Xie K, Zhang Q, Liu D. Sodium hydrosulfide prevents hypoxia-induced behavioral impairment in neonatal mice. *Brain Research*. 2013;(1538):126-134. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.09.043

6. Журавин ИА, Дубровская НМ, Туманова НЛ. Постнатальное физиологическое развитие крыс после острой пренатальной гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2003;89(5):522-532. [Zhuravin IA, Dubrovskaja NM, Tumanova NL. Postnatal physiological development of rats after acute prenatal hypoxia. *I. M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2003;89(5):522-532. (In Russian)]

7. Мелкозёрова ОА, Башмакова НВ, Волкова ЕВ, Третьякова ТБ, Чистякова ГН. Молекулярно-генетические аспекты фетального программирования аномальных маточных кровотечений пубертатного периода: роль синдрома эндотелиальной дисфункции. *Проблемы репродукции*. 2016;22(3):28-36. [Melkozorova OA, Bashmakova NV, Volkova EV, Tret'jakova TB, Chistjakova GN. Molecular and genetic aspects of fetal programming of abnormal uterine bleeding during puberty: the role of endothelial dysfunction syndrome. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(3):28-36. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro201622328-36

8. Нетребенко ОК, Щеплягина ЛА, Грибакин СГ. Метаболическое программирование и эпигенетика в педиатрии. *Лечение и профилактика*. 2020;10(1):29-35. [Netrebenko OK, Shhepljagina LA, Gribakin SG. Metabolic programming and epigenetics in pediatrics. *Disease Treatment and Prevention*. 2020;10(1):29-35. (In Russian)]

9. Дорюфенко НН. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;(68):107-116. [Dorofienko NN. The role of the vascular endothelium in the body and the universal mechanisms of changing its activity.

Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2018;(68):107-116. (In Russian)] DOI: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210

10. Oh NJ, Ryu KY, Jung CN, Yi SY, Kim SR. Expression of endothelial nitric oxide synthase in the uterus of patients with leiomyoma or adenomyosis. *Obstet Gynaecol Research.* 2013;39(2):536-542. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.01980.x

11. Белокриницкая ТЕ, Фролова НИ, Страмбовская НН, Колмакова КА. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии. *Гинекология.* 2019;(1). [Belokrinickaja TE, Frolova NI, Strambovsckaja NN, Kolmakova KA. Vasoactive genes as molecular genetic predictors of severe preeclampsia. *Gynecology.* 2019;(1). (In Russian)] DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190231

12. Andraweera PH, Dekker GA, Thompson SD, Roberts CT. Single-Nucleotide Polymorphisms in the KDR Gene in Pregnancies Complicated by Gestational Hypertensive Disorders and Small-for-Gestational-Age Infants. *Reproductive Sciences.* 2012;(19):547-554. DOI: 10.1177 / 1933719111428520

13. Wainstock T, Sergienko R, Sheiner E. Who Is at Risk for Preeclampsia? Risk Factors for Developing Initial Preeclampsia in a Subsequent Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(4):1103. DOI: 10.3390/jcm9041103

14. Sufriyana H, Wu YW, Su EC. Artificial intelligence-assisted prediction of preeclampsia: Development and external validation of a nationwide health insurance dataset of the BPJS Kesehatan in Indonesia. *EBioMedicine.* 2020;(54):102710. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102710

15. Duan W, Xia C, Wang K, Duan Y, Cheng P, Xiong B. A meta-analysis of the vascular endothelial growth factor polymorphisms associated with the risk of preeclampsia. *Bioscience Reports.* 2020;40(5):BSR20190209. DOI: 10.1042/BSR20190209

16. Wang X, Sun T, Chen G, Gao H. Association between Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Pre-Eclampsia Susceptibility: An Updated Meta-Analysis. *Immunological Investigations.* 2020;49(1-2):120-133. DOI: 10.1080/08820139.2019.1659812

17. Mönckeberg M, Arias V, Fuenzalida R, Álvarez S, Toro V, Calvo A, Kusanovic JP, Monteiro LJ, Schepeler M, Nien JK, Martinez J, Illanes SE. Diagnostic Performance of First Trimester Screening of Preeclampsia Based on Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Risk Factors in Routine Clinical Use. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4):182. DOI: 10.3390/diagnostics10040182

18. Xie XJ, Yang YM, Jiang JK, Lu YQ. Association between the vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and diabetic retinopathy risk: A meta-analysis. *Journal of Diabetes.* 2017;9(8):738-753.

DOI: 10.1111/1753-0407.12480

19. Zhao J, Li D, Tang H, Tang L. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with polycystic ovarian syndrome risk: a meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E.* 2020;18(1):18. DOI: 10.1186/s12958-020-00577-0

20. Nikuei P, Malekzadeh K, Rajaei M, Nejatizadeh A, Ghasemi N. The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia. *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* 2015;(13):251-262.

21. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Human Reproduction Update.* 2012;(18):436-457. DOI: 10.1093/humupd/dms011

22. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Seminars in Nephrology.* 2017;(37):386-397. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011

23. Agarwal R, Kumari N, Kar R, Chandra N, Nimesh A, Singh A, Radhakrishnan G. Evaluation of Placental VEGFA mRNA Expression in Preeclampsia: A Case Control Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India.* 2019;69(2):142-148. DOI: 10.1007/s13224-018-1128-2

24. Dymara-Konopka W, Laskowska M, Błażewicz A. Angiogenic Imbalance as a Contributor of Preeclampsia. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 2018;19(10):797-815. DOI: 10.2174/1389201019666180925115559

25. Eddy AC, Chapman H, George EM. Heparanase regulation of sFLT-1 release in trophoblasts in vitro. *Placenta.* 2019;(85):63-68. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.07.004

26. Palmer KR, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Placental-specific sFLT-1: role in pre-eclamptic pathophysiology and its translational possibilities for clinical prediction and diagnosis. *Molecular Human Reproduction.* 2017;23(2):69-78. DOI: 10.1093/molehr/gaw077

27. Eddy AC, Chapman H, Brown DT, George EM. Differential regulation of sFlt-1 splicing by U2AF65 and JMJD6 in placental-derived and endothelial cells. *Bioscience Reports.* 2020;40(2):BSR20193252. DOI: 10.1042/BSR20193252

28. Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS. Angiogenic and Antiangiogenic Factors in Preterm Neonates Born to Mothers with and without Preeclampsia. *American Journal of Perinatology.* 2015;32(12):1185-1190. DOI: 10.1055/s-0035-1552932

29. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1986;93(10):1049-1059. DOI: 10.1111 /

j.1471-0528.1986.tb07830.x

30. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation Research*. 2019;124(7):1094-1112.
31. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia: the SaPPPhIRE study. *Hypertension*. 2018;71(2):306-316.
32. Leanos Miranda A, Navarro Romero CS, Sillas Pardo LJ, Ramirez Valenzuela KL, Isordia Salas I, Jimenez Trejo LM. Soluble endoglin as a marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse outcomes. *Hypertension*. 2019;74(4):991-997.
33. Guo F, Zhang B, Yang H, Fu Y, Wang Y, Huang J, Cheng M, Li X, Shen Z, Li L, He P, Xiang AP, Wang S, Zhang H. Systemic transcriptome comparison between early- and late-onset pre-eclampsia shows distinct pathology and novel biomarkers. *Cell Proliferation*. 2020:e12968. DOI: 10.1111/cpr.12968
34. Ma K, Jin H, Hu R, Xiong Y, Zhou S, Ting P, Cheng Y, Yang Y, Yang P, Li X. A proteomic analysis of placental trophoblastic cells in preeclampsia-eclampsia. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2014;69(2):247-258. DOI: 10.1007/s12013-013-9792-4
35. Knöfler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage T, James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*. 2019;76(18):3479-3496. DOI: 10.1007 / s00018-019-03104-6
36. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development*. 2019;146(22):dev163428. DOI: 10.1242/dev.163428
37. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, Turco MY, Vento-Tormo M, Meyer KB, Park JE, Stephenson E, Polański K, Goncalves A, Gardner L, Holmqvist S, Henriksson J, Zou A, Sharkey AM, Millar B, Innes B, Wood L, Wilbrey-Clark A, Payne RP, Ivarsson MA, Lisgo S, Filby A, Rowitch DH, Bulmer JN, Wright GJ, Stubbington MJT, Haniffa M, Moffett A, Teichmann SA. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature*. 2018;563(7731):347-353. DOI: 10.1038/s41586-018-0698-6
38. Irani RA, Xia Y. Renin angiotensin signaling in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Seminars in Nephrology*. 2011;31(1):47-58. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.005
39. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, Ho S, Hallahan T, Kliman HJ, McKenna D. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *American Journal of Gynecology*. 2018;218(1):126.e1-126.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.024
40. Laganà AS, Giordano D, Loddo S, Zoccali G, Vitale SG, Santamaria A, Buemi M, D'Anna R. Decreased Endothelial Progenitor Cells (EPCs) and increased Natural Killer (NK) cells in peripheral blood as possible early markers of preeclampsia: a case-control analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(4):867-872. DOI: 10.1007/s00404-017-4296-x
41. Ульянина ЕВ, Фаткуллин ИФ. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(2):220-223. [Ulj'janina EV, Fatkullin IF. The role of vascular endothelial growth factor in the prognosis of vascular disorders in pregnant women with fetal development delay syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(2):220-223. (In Russian)] DOI:10.17750/KMJ2015-220
42. Bain JM, Moore L, Ren Z, Simonishvili S, Levison SW. Vascular endothelial growth factors A and C are induced in the SVZ following neonatal hypoxia-ischemia and exert different effects on neonatal glial progenitors. *Translational Stroke Research*. 2013;4(2):158-170. DOI: 10.1007/s12975-012-0213-6
43. Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy A.K. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;(69):2634-2642. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.572
44. Naumburg E, Söderström L, Huber D, Axelsson I. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in children and young adults. *Pediatric Pulmonology*. 2017;(52):636-641. DOI: 10.1002/ppul.23633
45. Kajantie E, Osmond C, Eriksson JG. Coronary Heart Disease and Stroke in Adults Born Preterm—The Helsinki Birth Cohort Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2015;(29):515-519. DOI: 10.1111/ppe.12219
46. South AM, Nixon PA, Chappell MC, Diz DI, Russell GB, Shaltout HA, O'Shea TM, Washburn LK. Obesity is Associated with Higher Blood Pressure and Higher Levels of Angiotensin II but Lower Angiotensin-(1-7) in Adolescents Born Preterm. *The Journal of Pediatrics*. 2019;(205):55-60.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.09.058
47. Lewandowski AJ, Davis EF, Yu G, Digby JE, Boardman H, Whitworth P, Singhal A, Lucas A, McCormick K, Shore AC, Leeson P. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension*. 2015;(65): 607-614. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04662
48. De Bock K, Georgiadou M, Carmeliet P. Role

of endothelial cell metabolism in vessel sprouting. *Cell Metabolism*. 2013;(18):634-647. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.08.001

49. Machalinska A, Modrzejewska M, Kotowski M, Dziedziejko V, Kucia M, Kawa M, Safranow K, Baskiewicz-Masiuk M, Modrzejewska A, Karczewicz D, Rudnicki J, Machalinski B. Circulating stem cell populations in preterm infants: Implications for the development of retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 2010;(128):1311-1319. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.221

50. Machalińska A, Modrzejewska M, Dziedziejko V, Kotowski M, Safranow K, Herbowska A, Karczewicz D. Evaluation of VEGF and IGF-1 plasma levels in preterm infants--potential correlation with retinopathy of prematurity, clinical implications. *Klinika Oczna*. 2009;(111):302-306.

51. Vassallo PF, Simoncini S, Ligi I, Chateau AL, Bachelier R, Robert S, Morere J, Fernandez S, Guillet B, Marcelli M, Tellier E, Pascal A, Simeoni U, Anfosso F, Magdinier F, Dignat-George F, Sabatier F. Accelerated senescence of cord blood endothelial progenitor cells in premature neonates is driven by SIRT1 decreased expression. *Blood*. 2014;(123):2116-2126. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484956

52. Bertagnolli M, Nuyt AM, Thébaud B, Luu TM. Endothelial Progenitor Cells as Prognostic Markers of Preterm Birth-Associated Complications. *Stem Cells Translational Medicine*. 2017;(6):7-13. DOI: 10.5966/sctm.2016-0085

53. Lambertini L, Lee M-J, Marsit JC, Che J. Genomic imprinting in human placenta. Chapter 17. Recent Advances in Research on the Human Placenta. *Ed by Jing Zheng. Rijeka, Croatia; InTech*. 2012:357-378. DOI: 10.5772 / 32346

54. Каркашадзе ГА, Савостьянов КВ, Макарова СИ, Намазова-Баранова ЛС, Маслова ОИ, Яцык ГВ. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических

перинатальных поражений центральной нервной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(5):440-451. [Karkashadze GA, Savost'janov KV, Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Maslova OI, Jacyk GV. Neurogenetic aspects of hypoxic-ischemic perinatal lesions of the central nervous system. *Current Pediatrics*. 2016;15(5):440-451. (In Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1618

Сведения об авторах

Бережанская Софья Борисовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела НИИАП, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет», адрес: Российская Федерация, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел: +7(928)1772960; e-mail: mazyar36@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Лукьянова Елена Анатольевна, к.м.н., заведующая Педиатрическим отделением №1 НИИАП, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет», адрес: Российская Федерация, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел: +7(918)5543775; e-mail: ele52140175@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9090-2694>

Абдурагимова Марина Худавердиевна, аспирант, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет», адрес: Российская Федерация, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел: +7(928)1662277; e-mail: marishka_m90@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Author information

Sofia B. Berezhanskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Chief Researcher of the Pediatric Department of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(928)1772960; e-mail: mazyar36@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Elena A. Lukyanova, Cand.Med.Sci., head of the Pediatric Department №1 of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(918)5543775; e-mail: ele52140175@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9090-2694>

Marina K. Abduragimova, graduate student of the Pediatric Department of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(928)1662277; e-mail: marishka_m90@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Дата поступления 11.08.2021
Дата рецензирования 17.09.2021
Принята к печати 29.09.2021

Received 11 August 2021
Revision Received 17 September 2021
Accepted 29 September 2021