

infections. *Asian Spine J.* 2016; 10 (1): 176–183. DOI: 10.4184/asj.2016.10.1.176.

38. Sponseller P.D., Shah S.A., Abel M.F. et al. Infection rate after spine surgery in cerebral palsy is high and impairs results: Multicenter analysis of risk factors and treatment. *Clin. Orthop. Related Res.* 2010; 468 (3): 711–716. DOI: 10.1007/s11999-009-0933-4.

39. Kavanagh K.T., Calderon L.E., Saman D.M. et al. The use of surveillance and preventative measures for methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in surgical patients. *Antimicrobial Resistance and Infection Control.* 2014; 3: 18. DOI: 10.1186/2047-2994-3-18.

40. Anderson D.J., Podgorny K., Berríos-Torres S.I. et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 Update. *Infection Control and Hospital Epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America.* 2014; 35 (6): 605–627. DOI: 10.1086/676022.

41. Lee K.Y., Coleman K., Paech D. et al. The epidemiology and cost of surgical site infections: a systematic review. *J. Korean Surg. Society.* 2011; 81 (5): 295–307. DOI: 10.4174/jkss.2011.81.5.295.

42. Meredith D.S., Kepler C.K., Huang R.C. et al. Postoperative infections of the lumbar spine: presentation and management. *Intern. Orthop.* 2012; 36 (2): 439–444. DOI: 10.1007/s00264-011-1427-z.

43. Shantz J.A., Vernon J., Leiter J. et al. Sutures versus staples for wound closure in orthopaedic surgery: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Dis.* 2012; 13: 89. DOI: 10.1186/1471-2474-13-89.

44. Al-Mulhim F.A., Baragbah M.A., Sadat-Ali M.

et al. Prevalence of surgical site infection in orthopedic surgery: A 5-year analysis. *Intern. Surg.* 2014; 99 (3): 264–268. DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00251.1.

45. Billières J., Uçkay I., Faundez A. et al. Variables associated with remission in spinal surgical site infections. *J. Spine Surg.* 2016; 2 (2): 128–134. DOI: 10.21037/jss.2016.06.06.

46. Waly F., Alzahrani M.M., Abduljabbar F.H. et al. The outcome of using closed suction wound drains in patients undergoing lumbar spine surgery: A systematic review. *Global Spine J.* 2015; 5 (6): 479–485. DOI: 10.1055/s-0035-1566288.

47. Poorman C.E., Passias P.G., Bianco K.M. et al. Effectiveness of postoperative wound drains in one- and two-level cervical spine fusions. *Intern. J. Spine Surg.* 2014; 8: 34. DOI: 10.14444/1034.

48. Karlakki S., Brem M., Giannini S. et al. Negative pressure wound therapy for management of the surgical incision in orthopaedic surgery: A review of evidence and mechanisms for an emerging indication. *Bone Joint Res.* 2013; 2 (12): 276–284. DOI: 10.1302/2046-3758.212.2000190.

49. Chang C., Chan H., Lim S. et al. Negative pressure wound therapy in infected wound following posterior spinal instrumentation using simple self-assembled system: A case report. *Malaysian Orthop. J.* 2014; 8 (2): 49–51. DOI: 10.5704/MOJ.1407.004.

50. Karaaslan F., Erdem Ş., Mermerkaya M.U. Wound management with vacuum-assisted closure in postoperative infections after surgery for spinal stenosis. *Intern. Med. Case Reports J.* 2015; 8: 7–11. DOI: 10.2147/IMCRJ.S76214.

УДК 616-053.32: 577.15: 612.014

© 2017 Лоскутова Е.В. и соавторы

## РОЛЬ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПОКСИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ

Екатерина Васильевна Лоскутова\*, Ирина Александровна Воронцова,  
Хаким Муратович Вахитов, Тимур Равилович Сафиуллин

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Поступила 30.05.2017; принята в печать 23.06.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-803

В представленном литературном обзоре освещены современные взгляды на проблему превентивной диагностики гипоксических состояний у недоношенных новорождённых. В настоящее время это одно из самых актуальных направлений в неонатологии, так как по данным Всемирной организации здравоохранения количество преждевременных родов в мире с каждым годом возрастает, а дети, родившиеся ранее полных 37 нед гестации, составляют группу наибольшего риска перинатальных потерь и инвалидности. Особое место среди повреждающих факторов занимают состояния, связанные с нарушением оксигенации различных тканей и органов недоношенного новорождённого. В связи с этим в статье рассмотрены вопросы дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты и степень их влияния на течение гипоксического процесса. Особое внимание уделено также цитокиновой регуляции метаболических процессов в организме беременной, плода и новорождённого. При этом сделан акцент на их роли в течении гипоксических состояний, приведены характерные изменения концентрации цитокинов при данной патологии, а также представлены современные взгляды на возможность использования препаратов рекомбинантных цитокинов в качестве средств коррекции. Анализ литературы показал, что, несмотря на значительные успехи в области изучения механизмов цитокинового контроля гомеостаза организма человека, остаётся открытым вопрос об участии воспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в развитии окислительного стресса у недоношенного. Авторы считают, что совместное изучение показателей перекисного окисления липидов и цитокинового профиля сформирует расширенное представление о патогенезе гипоксии, что позволит прогнозировать её тяжелое или осложнённое течение и разработать соответствующие пути коррекции.

**Ключевые слова:** недоношенные новорождённые, гипоксия, цитокиновый статус, перекисное окисление липидов.

**ROLE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE DESTABILIZATION IN THE PATHOGENESIS OF HYPOXIA IN PREMATURE INFANTS***E.V. Loskutova, I.A. Vorontsova, Kh.M. Vakhitov, T.R. Safullin**Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

The presented literature review describes current views on the problem of preventive diagnosis of hypoxic states in premature infants. To date it is one of the most actual directions in neonatology as according to World Health Organization data, the number of premature births in the world grows annually, and children born earlier than 37 weeks of gestation are at the highest risk for perinatal losses and disability. Special role among disturbing factors is given to conditions related to oxygenation violation in different tissues and organs of a premature infant. Thus, the article deals with lipid peroxidation and antioxidant defense destabilization and degree of their influence on the course of hypoxia. Special attention is paid to cytokine regulation of metabolic processes in a pregnant woman and an infant's organism. Their role in the course of hypoxic states is emphasized, characteristic changes of some cytokine concentration in this pathology is described and also current views on the possibility of recombinant cytokines use as correction factors are presented. Literature analysis showed that despite significant success in the field of research of cytokine control of hemostasis of the human organism, the issue of pro- and anti-inflammatory interleukins' role in oxidative stress in premature infants is still open. The authors consider that joint study of lipid peroxidation and cytokine profile may form extended viewpoint on hypoxia pathogenesis that will allow to prognose its severe and complicated course and to develop relevant correction methods.

**Keywords:** premature infants, hypoxia, cytokine status, lipid peroxidation.

Одна из основных причин заболеваемости в группе недоношенных новорождённых — тяжёлая ante- и интранатальная гипоксия [1]. Статистика последних лет показывает, что от 10 до 20% недоношенных нуждаются в первичной реанимационной помощи, в том числе по причинам, связанным с нарушением оксигенации различных тканей и органов [2].

Широкая распространённость патологических состояний, связанных с гипоксией, требует оптимизации существующих схем лечения и разработки новых диагностических и профилактических мероприятий, направленных на коррекцию окислительного стресса. Большое значение в данном аспекте может принадлежать различным механизмам, опосредующим гипоксию. Одним из медиаторных комплексов, играющих роль в развитии различных патологических состояний, является система цитокинов [3, 4].

Известно, что функциональная способность моноцитов и макрофагов секретировать провоспалительные цитокины формируется к концу I триместра беременности [5], в то время как система синтеза противовоспалительных цитокинов лимфоцитами формируется на всём её протяжении [6]. При этом показано, что низкий уровень интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-10 и ИЛ-4 — в сыворотке крови у недоношенных находится в прямой зависимости от гестационного возраста [7]. Важно отметить, что, по данным ряда авторов, основой патогенеза целого ряда клинических состояний может выступать соотношение уровня про- и противовоспалительных цитокинов [8].

Существуют данные об участии цитокинов в обменных процессах при ряде патологических состояний у беременных [9], что не исключает влияния цитокинов на регулирующие системы плода и недоношенного новорождённого [5]. Так, показано достоверное повышение уровней ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в амниотической жидкости у 50% обследованных женщин с преждевременными родами. Не исключено, что в данном случае потенциальными стимуляторами преждевременных родов могут выступать цитокины,

повышенное количество которых провоцирует развитие окислительного стресса, играющего роль пускового механизма гестоза [10].

Обоснованием для предположений о влиянии ИЛ-1 на формирование обменных нарушений у плода и новорождённого послужили выявленные у него свойства регуляции глюкогенеза, гликогенолиза, протеолиза, липолиза, нарушение которых может играть важную роль в инициации или поддержке гипоксических нарушений у недоношенного новорождённого [10].

Ранняя постнатальная адаптация у новорождённых, перенёсших гипоксию, может также формировать ряд иммунологических изменений, в качестве критериев оценки которых некоторые авторы предлагают определение содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, острофазных белков и ряда других факторов. Показано, что перенесённая гипоксия провоцирует активацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона  $\gamma$ ) на фоне снижения противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10). Данные изменения трактуются как воспалительная трансформация микроциркуляции, являющаяся отражением усиления системного острофазного ответа. Длительное сохранение этих изменений может лежать в основе высокого риска развития постгипоксических осложнений [11].

Рядом авторов показана динамика изменений различных ИЛ у новорождённых, перенёсших гипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС). В частности, повышение уровня ИЛ-1 $\alpha$  более чем в 10 раз расценивают как дополнительный дифференциально-диагностический критерий гипоксического поражения ЦНС инфекционного или неинфекционного генеза. Отмечено также, что повышение содержания ИЛ-1 $\alpha$  в ликворе более характерно для недоношенных, чем для родившихся в срок детей. Исследование данных показателей рекомендовано авторами как новый способ оценки резервных возможностей ребёнка при гипоксических поражениях ЦНС [12].

В других источниках идея поиска маркё-

ров тяжести нарушений иммунного гомеостаза сформулирована более чётко: предполагают, что цитокиновый статус и выраженность иммунной дисфункции на 3-й неделе жизни напрямую зависят от степени тяжести гипоксического состояния, своевременности и объёма реанимационного пособия при рождении [3].

В роли биохимических маркёров поражений ЦНС у недоношенных новорождённых могут выступать производные моноцитарно-макрофагальных клеток — матриксные металлопротеиназы. Доказана связь нарушения синтеза естественных ингибиторов металлопротеаз при гипоксии, что приводит к повышению их уровня и развитию патологических эффектов [13–16].

При этом разворачивается следующая цепь взаимодействий, запущенных гипоксическим ишемическим дефицитом антиоксидантов, с последующим выбросом провоспалительных цитокинов, приводящих в свою очередь к индукции синтеза матриксных металлопротеиназ. В частности в работе О.В. Ремневой и соавт. (2014) на основании анализа исследований 288 пар «мать-новорождённый» показано, что высокая активность матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови ассоциирована с тяжёлой церебральной ишемией, наличием внутрижелудочковых кровоизлияний и пневмоний. Данный факт авторы связывают с повреждением и деградацией коллагена IV в стенке мозговых сосудов [17].

В ряде работ важная роль в инициации и течении гипоксического процесса уделена протеолитическим ферментам, в частности дипептидилпептидазе-4 и др. [18]. Показано, что у доношенных новорождённых уровень дипептидилпептидазы-4 служит дифференциально-диагностическим критерием различных форм церебральной ишемии. Одновременно с этим исследование обуславливает необходимость поиска лекарственных препаратов для ингибирования данных реакций с целью предупреждения тяжёлых последствий церебральной ишемии [19].

Большое значение в современных исследованиях придано роли маркёров поражения ЦНС в генезе перинатальной гипоксии. В работе Г.С. Голосной и соавт. (2016) было установлено, что при тяжёлой асфиксии у новорождённых уровни таких деструктивных факторов, как S-100, DR5 и ALCAM, значимо повышались, а уровни трофических факторов [нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)] снижались, что свидетельствует о нарушении баланса приспособительных и защитных механизмов при гипоксии [20].

В настоящее время появились возможности использования цитокинов в качестве средств коррекции различных патологических состояний. Перспективные направления использования рекомбинантных цитокинов — активация защитных сил организма и блокирование патологического воздействия эндогенных цитокинов.

В медицинской практике нашли применение колониестимулирующие факторы, интерфероны, эритропоэтин и отдельные ИЛ. Один из эффектов препаратов данной группы — регуляция регенераторных процессов повреждённых тканей. Данный факт не исключает их влияния и на гипоксические состояния и у недоношенных новорождённых. Это подтверждается, в частности, нейропротективным действием эритропоэтина в неонатальной практике. Таким образом, использование рекомбинантных цитокинов — перспективное направление среди современных высокотехнологичных подходов терапии в отечественном здравоохранении [21].

Важным патогенетическим механизмом развития гипоксических состояний служит активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). К настоящему времени накоплена большая база данных по маркёрам процессов перекисидации.

Гипоксия, так же как и гипероксия, оказывает стрессорное воздействие на организм. Стресс, как и многочисленные физиологические ситуации, активирует ПОЛ, что ведёт к нарушению структуры мембран и липидного обмена, токсическому действию на ткани [22, 23]. Продуктам ПОЛ придают большое значение в нарушении структурной и функциональной целостности клеточных мембран и повышении сосудистой-тканевой проницаемости [24].

При ишемии окисление субстратов цикла Кребса в митохондриях подавлено, вследствие чего должно возрастать содержание восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) и восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH), что может увеличивать одноэлектронное восстановление  $O_2$ .

Таким образом, при ишемии создаётся парадоксальная ситуация, состоящая в том, что уменьшение концентрации  $O_2$  приводит к увеличению количества кислородных радикалов и других активных форм кислорода [24]. Гипоксия плода и асфиксия новорождённого сопровождаются накоплением продуктов ПОЛ, дефицитом ретинола, токоферола и рибофлавина, снижением активности глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы в организме беременных, рожениц и новорождённых [25].

Одним из основных субстратов для свободнорадикальных реакций служат липиды, в первую очередь молекулы полиненасыщенных жирных кислот, липидные компоненты липопротеидов низкой и очень низкой плотности [26]. В результате окисления жирных кислот образуются гидроперекиси, которые затем метаболизируются во вторичные (малоновый диальдегид) и третичные (шиффовы основания) продукты ПОЛ [27]. Процессы ПОЛ протекают во всех клетках, однако наиболее мощным генератором свободных радикалов служат лейкоциты и тромбоциты, а также гепатоциты [28].

Наряду с гидроперекисями при ПОЛ обра-

зуются ряд других соединений: спирты, кетоны, альдегиды и диальдегиды, эпоксиды и др. Образование и накопление этих соединений в биологических мембранах в основном и способствует значительному изменению и даже нарушению функции последних [29, 30]. При этом ввиду высокой биологической активности наибольшее значение имеют альдегиды и диальдегиды.

Особый интерес представляет малоновый диальдегид, так как определение его по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой служит одним из ведущих и доступных методов изучения интенсивности ПОЛ в биологических системах при ряде патологических процессов, в том числе и при гипоксии [31].

Взаимодействие продуктов ПОЛ с белками-ферментами (лактатдегидрогеназой, цитохромоксидазой, трипсином и др.) приводит к их инактивации. Некоторые авторы указывают на значительное угнетение ПОЛ при рождении у здоровых новорождённых, что, по их мнению, является адаптационным механизмом, необходимым для преодоления родового стресса. У детей со смешанной гипоксией отмечено резкое усиление мембранного метаболизма, а у детей с хронической гипоксией наряду с признаками, свидетельствующими об усилении метаболических процессов, выявляют признаки, указывающие на угнетение ПОЛ [32].

В неповреждённых клетках и тканях усилению процессов ПОЛ противостоит мощная система антирадикальной (антиоксидантной) защиты, которая в норме обеспечена энзиматическими антиоксидантными механизмами и эндо- и экзогенными антиоксидантами неферментативной природы, выполняющими функции как обрыва цепи реакций свободнорадикального перекисного окисления или непосредственного разрушения молекул перекиси, так и создания с их участием более компактной мембранной структуры, уменьшающей доступ кислорода к липидам [29].

Однако мощный и длительный стресс, обуславливающий истощение защитных систем и антиоксидантного потенциала, приводит к развитию значительной окислительной деструкции внутренних органов [29]. Активация антиоксидантной защиты организма происходит компенсаторно, в ответ на усиление процессов ПОЛ при различных патологических состояниях, в том числе и у новорождённых [25]. Некоторые авторы считают, что значительная активация процессов свободнорадикального окисления сопровождается снижением активности ключевых антиоксидантных ферментов [29].

Несмотря на более высокое потребление кислорода здоровыми новорождёнными, в отличие от взрослых, токсическое действие активных форм кислорода у них достаточно эффективно контролируется защитными антиоксидантными механизмами. Низкой является и энергетическая обеспеченность этих процессов у тяжелобольных детей, истощаются запасы

исходных продуктов в результате длительного пребывания в состоянии повышенного перекисного окисления и связанных с этим усиленных деструктивных процессов в клетках и субклеточных структурах [33].

Ряд авторов в качестве маркёров окислительного стресса у новорождённых предлагают определение пероксинитрита в плазме пуповинной крови. Авторы рассматривают данный показатель как прогностический критерий степени тяжести поражения ЦНС [34].

Известно регулирующее влияние вегетативной нервной системы на процессы ПОЛ. Так, в экспериментах, проводимых на крысах, перенёсших стресс-воздействие, была доказана стимулирующая роль адреналина на процессы перекисидации. В то время как ацетилхолин способствует более продолжительным, но менее выраженным изменениям в системе ПОЛ. В этом же эксперименте доказано эффективное антиоксидантное действие комбинации L-триптофана и никотиновой кислоты. Также авторы указывают на зависимость времени активации процессов ПОЛ и антиоксидантной системы от возраста крыс: более ранняя активация характерна для старых особей, что связано с истощением неферментативной антиоксидантной системы [35, 36].

Таким образом, приведённые в литературном обзоре данные указывают на связь процессов ПОЛ и цитокинового статуса с изменениями при гипоксии. Можно предположить, что уровни отдельных ИЛ становятся пусковым механизмом в реализации оксидантного стресса, протекающего в дальнейшем с дестабилизацией липопероксидации и антиоксидантной активности, усугубляющей тяжесть гипоксии.

Изучение уровня отдельных про- и противовоспалительных цитокинов позволит, на наш взгляд, сформировать более чёткое представление о патогенезе гипоксии и выделить предикторы её тяжелого или осложнённого течения. Это особенно важно для прогнозирования и диагностики гипоксических состояний у недоношенных новорождённых.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Голосная Г.С. *Нейрохирургические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорождённых*. М.: Медпрактика-М. 2009; 128 с. [Golosnaya G.S. *Neurokirurgicheskie aspekty patogeneza gipoksicheskikh porazheniy mozga u novorozhdennykh*. (Neurosurgical aspects of the pathogenesis of hypoxic cerebral lesion in newborns.) Moscow: Medpraktika-M. 2009; 128 p. (In Russ.)]
2. Методическое письмо РФ №15-4/10/2-3204 от 21.04.2010. *Первичная реанимационная помощь новорождённым детям*. [Methodological letter RF №15-4/10/2-3204 issued at 21.04.2010. *Pervichnaya*

reanimatsionnaya pomoshch' novorozhdennym detyam. (Primary intensive care for infants.) (In Russ.)]

3. Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., Грузовская Е.В. и др. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний. *Сибирский мед. ж. (Иркутск)*. 2014; 131 (8): 30–33. [Seminskiy I.Zh., Serebrennikova S.N., Gruzovskaya E.V. et al. Role of cytokines in the pathogenesis of diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2014; 131 (8): 30–33. (In Russ.)]

4. Дударева М.В., Сизякина Л.П., Дударев И.В. Роль медиаторов воспаления у доношенных новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на искусственной вентиляции лёгких. *Цитокины и воспаление*. 2012; 11 (1): 123–127. [Dudareva M.V., Siziakina L.P., Dudarev I.V. The role of inflammatory mediators in term infants with respiratory disorders on artificial pulmonary ventilation. *Tsitokiny i vospalenie*. 2012; 11 (1): 123–127. (In Russ.)]

5. Мороз В.В., Перепелица С.А., Голубев А.М. и др. Цитокины — маркёры иммунореактивности у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматол.* 2011; 7 (5): 36–41. [Moroz V.V., Perepelitsa S.A., Golubev A.M. et al. Cytokines are immunoreactive markers in preterm infants. *Obshchaya reanimatologiya*. 2011; 7 (5): 36–41. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-36.

6. Соколов Д.И., Сельков С.А. Децидуальные макрофаги: роль в иммунологическом диалоге матери и плода. *Иммунология*. 2014; 35 (2): 113–117. [Sokolov D.I., Sel'kov S.A. Decidual macrophages: the role in the immunological dialogue of mother and fetus. *Immunologiya*. 2014; 35 (2): 113–117. (In Russ.)]

7. Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Ляпунова В.А. Особенности фенотипического состава и функциональной активности иммунокомпетентных клеток пуповинной крови в зависимости от гестационного возраста. *Мед. иммунол.* 2016; 18 (3): 291–298. [Remizova I.I., Chistyakova G.N., Lyapunova V.A. Features of phenotypic structure and functional activity of cord blood immune cells depending on gestational age. *Meditsinskaya immunologiya*. 2016; 18 (3): 291–298. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2016-3-291-298.

8. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2014; 59 (2): 66–70. [Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A. Pro- and anti-inflammatory mediators in neonates with perinatal pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014; 59 (2): 66–70. (In Russ.)]

9. Rosell A., Ortega-Aznar A., Alvarez-Sabin J. et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke*. 2006; 37: 1399–1406. DOI: 10.1161/01.STR.0000223001.06264.af.

10. Рогалева Т.Е., Белокриницкая Т.Е., Гаймоленко И.Н. Значение системной воспалительной реакции в формировании перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами. *Дальневосточный мед. ж.* 2008; 2: 67–69. [Rogaleva T.E., Belokrinickaya T.E., Gaymoleno I.N. The importance of systemic inflammatory response in the formation of perinatal CNS damage in newborns from mothers with histosis. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 2: 67–69. (In Russ.)]

11. Скарелднова Е.Ю., Чистякова Г.Н., Ковалёв В.В. и др. Иммунологические критерии нарушения ранней перинатальной адаптации у новорожденных, перенёвших гипоксическое воздействие. *Уральский мед. ж.* 2009; (7): 18–24. [Skarednova E.Yu., Chistyakova G.N., Kovalev V.V. et al. Immunological criteria of early

postnatal adaptation disorders in the newborns come through hypoxia. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; (7): 18–24. (In Russ.)]

12. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2007; 86 (1): 116–118. [Aleksandrova U.N. The role of the cytokine system in the pathology of the perinatal period. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2007; 86 (1): 116–118. (In Russ.)]

13. Bednarek N., Svedin P., Garnotel R. et al. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy. *Pediatr. Res*. 2012; 71 (1): 63–70. DOI: 10.1038/pr.2011.3.

14. Suenaga N., Ichiyama T., Kubota M. et al. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Neurol. Sci.* 2008; 266: 126–130. DOI: 10.1016/j.jns.2007.09.011.

15. Sunagawa S., Ichiyama T., Honda R. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in perinatal asphyxia. *Brain & Development*. 2009; 31: 588–593. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.09.001.

16. Кореновский Ю.В., Шабалина Ю.В., Фильчакова О.Н. и др. Ассоциация матричных металлопротеиназ с перинатальной гипоксией. *Сибирский мед. ж. (Иркутск)*. 2013; 116 (1): 38–40. [Korenovskiy Yu.V., Shabalina Yu.V., Fil'chakova O.N. et al. Association of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases with perinatal hypoxia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013; 116 (1): 38–40. (In Russ.)]

17. Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В. и др. Прогнозирование и ранняя диагностика тяжёлых церебральных расстройств у недоношенных новорожденных. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (1): 13–18. [Remneva O.V., Fadeeva N.I., Korenovskiy Yu.V. et al. Prediction and early diagnostics of severe cerebral disorders in premature infants. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94 (1): 13–18. (In Russ.)]

18. Rohnert P., Schmidt W., Emmerlich P. et al. Dipeptidyl peptidase IV, aminopeptidase N and DPIP/APN-like proteases in cerebral ischemia. *J. Neuroinflammation*. 2012; 9: 44. DOI: 10.1186/1742-2094-9-44.

19. Михеева И.Г., Соколов О.Ю., Яковлева А.А. и др. Клиническое значение активности дипептидилпептидазы-4 в сыворотке крови новорожденных детей с церебральной ишемией. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (1): 19–23. [Mikheeva I.G., Sokolov O.Yu., Yakovleva A.A. et al. The clinical significance of the activity of the dipeptidyl peptidase-4 in the serum of newborns with cerebral ischemia. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94 (1): 19–23. (In Russ.)]

20. Голосная Г.С., Яковлева А.В., Заплатников А.В. и др. Динамика содержания нейротрофических и проапоптотических цитокинов в сыворотке крови у новорожденных с острой асфиксией. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2016; 95 (1): 27–34. [Golosl'naya G.S., Yakovleva A.V., Zaplatnikov A.V. et al. Dynamics of neurotrophic and proapoptotic cytokines in the blood serum of newborns with severe asphyxia. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2016; 95 (1): 27–34. (In Russ.)]

21. Симбирцев А.С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике. *Мед. академич. ж.* 2013; 13 (1): 7–22. [Simbirtsev A.S. Achievements and prospects for the use

- of recombinant cytokines in clinical practice. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2013; 13 (1): 7–22. (In Russ.)]
22. Protti A., Singer M. Oxidative stress and critical illness. *Minerva Anesthesiol*. 2007; 73 (5): 255–257. PMID: 17529918.
23. Горячкина Н.М., Чжоу Сян Ду, Ли Ци и др. Клиническое значение определения показателей оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой. *Бюлл. физиол. и патол. дыхания*. 2011; (42): 8–12. [Goryachkina N.M., Zhou Xiangdong, Li Qi et al. The clinical significance of determining the parameters of oxidative stress in exhaled breath condensate in patients with bronchial asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2011; (42): 8–12. (In Russ.)]
24. Гуриянова В.А., Тарасова Н.Б. Перекисное окисление липидов при поражении печени ионизирующей радиацией. *Учёные записки Казанской гос. мед. академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2013; 213: 76–80. [Gur'yanova V.A., Tarasova N.B. Lipid peroxidation at liver injury by ionizing radiation. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii veterinarnoj mediciny im. N.E. Baumana*. 2013; 213: 76–80. (In Russ.)]
25. Сливинская-Курчак Х.Б., Коржынский Ю.С., Микитин Я.М., Фицала О.М. Состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у новорождённых, нуждающихся в проведении искусственной вентиляции лёгких. *Здоровье ребёнка*. 2013; (7): 178–182. [Slivinskaya-Kurchak H.B., Korzhynskiy Ju.S., Mikitin Ja.M., Fitsala O.M. State of lipid peroxidation and antioxidant defense system in newborns requiring artificial lung ventilation. *Zdorov'ye rebenka*. 2013; (7): 178–182. (In Russ.)]
26. Iin H., Xu L., Porter N.A. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem. Rev*. 2011; 111 (10): 5944–5972. DOI: 10.1021/cr200084z.
27. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Свободнорадикальное окисление липидов и белков — универсальный процесс жизнедеятельности организма. *Успехи соврем. естествознания*. 2014; 12 (часть 1): 24–28. [Lutskiy M.A., Kuksova T.V., Smelyanec M.A., Lushnikova Yu.P. Free radical oxidation of lipids and proteins is a universal process of the vital activity of the organism. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014; 12 (part 1): 24–28. (In Russ.)]
28. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Понукалина Е.В. О роли активации свободнорадикального окисления в структурной функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2009; (5): 122–130. [Chesnokova N.P., Morrison V.V., Ponukalina E.V. About the role of the activation of free radical oxidation in the structural functional disorganization of biosystems at pathological conditions. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2009; (5): 122–130. (In Russ.)]
29. Бакуев М.М., Магомедов К.К., Шахбанов Р.К. Состояние антиоксидантных систем при различных патологических состояниях организма. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки*. 2012; (3): 62–67. [Bakuev M.M., Magomedov K.K., Shakhbanov R.K. The state of antioxidant systems at various pathological conditions of the body. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estesstvennye i tochnye nauki*. 2012; (3): 62–67. (In Russ.)]
30. Маракушин Д.И., Наконечная О.А., Максимова И.Г., Гопкалов В.Г. Влияние оксиэтилированных алкилфенолов на состояние антиоксидантной системы в подостром эксперименте. *Медицина сьогодни і завтра*. 2013; 1: 29–34. [Marakushin D.I., Nakonechnaya O.A., Maksimova I.G., Gopkalov V.G. Effect of oxyethylated alkylphenols on the state of the antioxidant system in subacute experiment. *Meditsina s'ogodni i zavtra*. 2013; 1: 29–34. (In Russ.)]
31. Абатуров О.Э., Волосовец О.П. Активированные кислородсодержащие метаболиты организма человека при заболеваниях органов дыхания. Генераторы и генерация (часть 1). *Здоровье ребёнка*. 2015; (1): 173–180. [Abaturov O.Je., Volosovets O.P. Activated oxygen-containing metabolites of the human body in respiratory diseases. Generators and generation (Part 1). *Zdorov'e rebenka*. 2015; (1): 173–180. (In Russ.)]
32. Евсюкова И.И., Арутюнян А.В., Ковалевская О.В. Интенсивность свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантной системы у новорождённых детей, развившихся в условиях хронической плацентарной недостаточности. *Ж. акушерства и жен. болезней*. 2007; 56 (3): 50–54. [Evsyukova I.I., Arutyunyan A.V., Kovalevskaya O.V. The intensity of free radical oxidation and antioxidant system state in the newborn after chronic placental deficiency. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2007; 56 (3): 50–54. (In Russ.)]
33. Воробьева Е.А., Долотова Н.В., Кочерова О.Ю. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у детей раннего возраста с задержкой нервно-психического развития и перинатальными поражениями ЦНС в анамнезе. *Вестн. новых мед. технологий*. 2011; 18 (1): 49–51. [Vorob'eva E.A., Dolotova N.V., Kocherova O.Ju. Features of lipid peroxidation and antioxidant activity in infants with delayed neuro-psychological development and perinatal lesions of the central nervous system in history. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; 18 (1): 49–51. (In Russ.)]
34. Афонин А.А., Дуккер Н.А., Баткалова К.Э. и др. Способ прогнозирования степени тяжести гипоксического поражения ЦНС у новорождённых. Патент на изобретение №2463603. Бюлл. №28 от 10.10.2012. [Afonin A.A., Dukker N.A., Batkalova K.E. et al. *The method of predicting the severity of hypoxic damage central nervous system in newborn*. Patent for invention №2463603. Bulletin №28 issued at 10.10.2012. (In Russ.)]
35. Мешанинов В.Н., Щербakov Д.Л. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов при иммобилизационном стресс-воздействии у крыс разного возраста. *Казанский мед. ж.* 2015; 96 (5): 843–849. [Meshchaninov V.N., Shcherbakov D.L. Effect of neurotransmitters on lipid peroxidation during immobilization stress exposure in rats of different ages. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96 (5): 843–849. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2015-843.
36. Осиков М.В., Симомян Е.В., Саедгалина О.Т. Влияние эритропоэтина на содержание продуктов перекисного окисления липидов в лимфоцитах при экспериментальной термической травме. *Казанский мед. ж.* 2015; 96 (5): 849–853. [Osikov M.V., Simonyan E.V., Saedgalina O.T. Effect of erythropoietin on the content of lipid peroxidation in lymphocytes in experimental thermal injury. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96 (5): 849–853. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2015-849.