

Результаты иммуноферментного анализа васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы

Г.С. Голосная¹, О.Н. Красноруцкая², Н.А. Ермоленко¹, Д.А. Холичев³, А.В. Огурцов⁴

¹Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

²кафедра поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

³ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр»; Россия, 142703 Видное, ул. Заводская, 17;

⁴Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119881 Москва, ул. Еланского, 2

Контакты: Галина Станиславовна Голосная ggholosnaya@yandex.ru

Введение. Васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) отвечает за сосудистое ремоделирование, оказывает влияние на формирование постгипоксических структурных изменений головного мозга новорожденного и синергически тесно связан с нейротрофическими факторами, являясь ингибитором процессов апоптоза, имеющих важное значение при поражениях центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста, перенесших как острую асфиксию при рождении, так и хроническую внутриутробную гипоксию. VEGF мало исследован у недоношенных новорожденных, которые составляют группу высокого риска по формированию внутрижелудочкового кровоизлияния и перивентрикулярной лейкомаляции.

Цель исследования – изучение изменений сывороточной концентрации VEGF, его роли в патогенезе тяжелых гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, а также определение его прогностической значимости для формирования тяжелых структурных поражений головного мозга.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 120 детей с гестационным возрастом от 25 до 36 нед. Дети были разделены на 4 группы в соответствии с изменениями по данным нейросонографии. Определение содержания белков проводили методом иммуноферментного анализа.

Результаты и выводы. При формировании ишемических и сочетанных (внутрижелудочковое кровоизлияние и перивентрикулярная лейкомаляция) форм постгипоксических изменений головного мозга у новорожденных к 5–7-м суткам концентрация VEGF достоверно снижалась по сравнению с пробой в 1-е сутки жизни, а к 4-й неделе жизни она снижалась в 4 раза в случае сочетанного поражения. VEGF не может выступать маркером поражения в остром периоде (до 5 дней жизни), так как его исходные уровни в сыворотке крови достоверно не отличаются от таковых в контрольной группе. Однако снижение его концентрации к концу 1-й недели жизни позволяет достоверно прогнозировать формирование постгипоксических изменений головного мозга. Снижение уровня VEGF в сыворотке крови у недоношенных новорожденных со структурными изменениями по данным нейросонографии к 4-й неделе жизни совпадает со сроками формирования глиозных изменений, что значимо влияет на прогноз развития обследованных детей.

Ключевые слова: VEGF, недоношенные, новорожденные, внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, гипоксия

Для цитирования: Голосная Г.С., Красноруцкая О.Н., Ермоленко Н.А. и др. Результаты иммуноферментного анализа васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2):38–44. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-38-44>

Results of enzyme immunoassay of vasculoendothelial growth factor (VEGF) in blood serum in premature newborns with perinatal hypoxic damage to the central nervous system

G.S. Golosnaya¹, O.N. Krasnorutskaya², N.A. Ermolenko¹, D.A. Kholichev³, A.V. Ogurtsov⁴

¹Department of Neurology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

²Department of Polyclinic Pediatrics, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

³Vidnoye Perinatal Center; 17 Zavodskaya St., Vidnoye 142703, Russia;

⁴V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Elanskogo St., Moscow 119881, Russia

Contacts: Galina Stanislavovna Golosnaya ggolosnaya@yandex.ru

Background. Vasculoendothelial growth factor (VEGF) is responsible for vascular remodeling, influences the formation of post-hypoxic structural changes in the newborn brain and is synergistically closely related to neurotrophic factors, being an inhibitor of apoptosis processes, which are important for lesions of the central nervous system in newborns of various types of gestational age, having suffered both acute asphyxia at birth and chronic intrauterine hypoxia. VEGF has been little studied in premature newborns, which are at high risk for the formation of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia.

Aim. To study changes in the serum concentration of VEGF, its role in the pathogenesis of severe hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in premature newborns of various gestational ages, as well as to determine its prognostic significance for the formation of severe structural brain lesions.

Materials and methods. We observed 120 children with a gestational age from 25 to 36 weeks. The children were divided into 4 groups according to changes to neurosonography data. Determination of protein level was carried out by enzyme immunoassay.

Results and conclusion. With the formation of ischemic and combined (intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia) forms of post-hypoxic changes in the brain in newborns, by 5–7th days of life the concentration of VEGF significantly decreased compared to the test on the 1st day of life, and by the 4th week of life it decreased in 4 times in case of combined lesions. VEGF cannot be used as a marker of damage in the acute period (up to 5 days of life), since its initial levels in the blood serum do not differ significantly from those in the control group. However, a decrease in its concentration by the end of the 1st week of life makes it possible to reliably predict the formation of post-hypoxic changes in the brain. A decrease in the level of VEGF in the blood serum in premature newborns with structural changes according to neurosonography by the 4th week of life coincides with the timing of the formation of gliotic changes, which significantly affects the developmental prognosis of the examined children.

Keywords: VEGF, premature, newborns, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, hypoxia

For citation: Golosnaya G.S., Krasnorutskaya O.N., Ermolenko N.A. et al. Results of enzyme immunoassay of vasculoendothelial growth factor (VEGF) in blood serum in premature newborns with perinatal hypoxic damage to the central nervous system. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(2):38–44. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-38-44>

Введение

Важными аспектами для врачей-неврологов, занимающихся проблемой перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных новорожденных, являются изучение патогенеза, рассмотрение механизмов, по которым развивается сложный каскад патофизиологических процессов, обуславливающих как гибель клеток, так и возможные пути их сохранения [6, 12].

Способность развивающегося мозга недоношенного новорожденного восстанавливаться после перенесенной гипоксии—ишемии зависит от процессов синтеза и активности нейротрофических факторов и стимулирующих факторов роста. У недоношенных детей морфофункциональная незрелость, сочетание с соматическими и инфекционными заболеваниями

нарушают адаптацию в неонатальном периоде и приводят к более тяжелому поражению ЦНС [5, 9].

Актуальным является поиск закономерностей в сложных процессах, обусловленных влиянием внутренних и внешних факторов на функциональное состояние организма недоношенного новорожденного с учетом его индивидуальных особенностей. Оказание своевременной высокотехнологичной помощи может предотвратить развитие инвалидизирующей патологии и снизить затраты на выхаживание и реабилитацию недоношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде. Оценка диагностических критериев, помогающих осуществить дифференциальную диагностику ишемического или геморрагического перинатального поражения ЦНС с целью адекватного и своевременного терапевтического вмешательства

в патологический процесс, когда лечение приходится на фазу обратимых нарушений, — приоритетная задача для специалистов перинатальных центров. Развитие этого направления имеет не только научно-практическую ценность, но и социальное значение [1, 2].

Клиническими исследованиями доказано, что частота тяжелых ишемических и геморрагических нарушений коррелирует с пренатальными факторами. Процессы роста и восстановления структур ЦНС не изучены полностью, что ограничивает возможности прогнозирования дальнейшего развития недоношенного ребенка. Особенности недоношенных детей таковы, что иногда даже обширное повреждение мозга в I полугодии жизни не формирует неврологический дефицит и задержку развития [3, 4].

Важными преимуществами иммунохимического определения уровня ростовых факторов в биологических жидкостях (плазма крови, цереброспинальная жидкость) по сравнению с другими методами диагностики являются его высокая чувствительность, точность и малые количества (0,2–0,5 мкл) исследуемого материала.

В течение последних 15 лет тема нейрехимических аспектов раннего поражения головного мозга у новорожденных активно изучается. Однако есть моменты, которые еще недостаточно исследованы. К ним, в частности, относится изменение уровней различных нейротрофических факторов и факторов роста у новорожденных детей различного гестационного возраста. Патологические изменения в балансе ростовых факторов позволяют более точно определить прогноз морфологических изменений мозга в остром периоде [7, 8, 11].

Васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) отвечает за сосудистое ремоделирование, оказывает влияние на формирование постгипоксических структурных изменений головного мозга новорожденного и синергически тесно связан с нейротрофическими факторами, являясь ингибитором процессов апоптоза, которые имеют важное значение при поражениях ЦНС у новорожденных различного гестационного возраста, перенесших как острую асфиксию при рождении, так и хроническую внутриутробную гипоксию. VEGF мало исследован у недоношенных новорожденных, которые являются группой высокого риска по формированию внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) [3, 10, 13, 14].

Целью нашей работы было изучение изменения сывороточной концентрации VEGF, его роли в патогенезе тяжелых гипоксически-ишемических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, а также определение его прогностической значимости для формирования тяжелых структурных поражений головного мозга.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 120 детей (75 мальчиков и 45 девочек) с гестационным возрастом от 25 до 36 нед и массой тела при рождении от 710 до 2730 г. Дети были разделены на 4 группы в соответствии с изменениями по данным нейросонографии (НСГ): I группа — новорожденные, у которых при НСГ отмечалось повышение перивентрикулярной эхогенности от умеренной до выраженной ($n = 30$); II группа — новорожденные с ПВЛ ($n = 30$); III группа — новорожденные с ВЖК ($n = 30$); IV группа — новорожденные с сочетанием ВЖК и ПВЛ ($n = 30$).

Контрольная группа (40 новорожденных) была представлена здоровыми доношенными детьми ($n = 20$), а также недоношенными детьми без поражения ЦНС ($n = 20$). Взятие проб крови у детей контрольной группы осуществлялось при проведении необходимых анализов в стационаре по показаниям (биохимические анализы, общий анализ крови).

Все дети I–IV групп родились от матерей с отягощенным течением беременности и родов. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 1–4 балла у 45 детей, 5–7 баллов у 44 детей, 7–8 баллов у 31 ребенка. Все новорожденные имели признаки тяжелого перинатального гипоксического поражения ЦНС, которое было диагностировано на основании данных анамнеза, оценки динамики неврологического статуса и ультразвукового обследования мозга (НСГ). Основными клиническими проявлениями были угнетение ЦНС (120 новорожденных), судороги (62 ребенка), кома (10 детей). Тяжесть состояния детей была обусловлена комплексом различных патологических процессов, таких как синдром дыхательных расстройств, внутриутробная пневмония, нарушение водно-электролитного баланса. Наличие и тяжесть дыхательной недостаточности обуславливали необходимость проведения искусственной вентиляции легких с первых часов жизни в 102 (85 %) случаях, причем в 74 из них — в первые 5 мин жизни. Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии осуществлялся на 1–3-и сутки жизни. Длительность искусственной вентиляции легких составила в среднем 7 сут, максимально — 32 сут.

С письменного согласия родителей всем детям проводилось клиничко-лабораторное обследование.

Пробы крови для определения VEGF были взяты в первые 48 ч, на 7-е и 28-е сутки жизни. Полученную сыворотку в объеме 0,5 мл замораживали и хранили при температуре -20°C не более 2 мес. Определение содержания белков проводили методом иммуноферментного анализа по стандартной методике. Сывороточный уровень VEGF исследовали с помощью тест-систем фирмы Biosource (Бельгия). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 5. Для оценки достоверности различий меж-

ду группами использовали тест множественного сравнения средних ANOVA с последующим сравнением групп по методу Манна–Уитни. В каждой группе данные сравнивали между собой по методу Вилкоксона. Корреляционную зависимость вычисляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты

Сывороточная концентрация VEGF во всех исследуемых группах характеризовалась значительной разницей между минимальными и максимальными значениями, особенно в группах новорожденных со структурными изменениями головного мозга по данным НСГ (II и IV группы). Сравнивая средние значения концентрации VEGF за время наблюдения, можно отметить, что в I группе не было выявлено достоверных различий с нормативными данными. Однако в этой группе новорожденных, в отличие от контрольной, отмечалась тенденция к повышению среднего сывороточного уровня VEGF к 28-м суткам жизни.

У новорожденных с ВЖК наблюдалось снижение концентрации VEGF к 4-й неделе жизни (достоверное различие с контролем и уровнем на 1-й неделе жизни; $p < 0,01$).

У детей с тяжелыми ишемическими поражениями головного мозга — II и IV группы — начальные уровни VEGF в сыворотке соответствовали нормативным, затем наблюдалось достоверное снижение средних значений сывороточной концентрации к 28-м суткам жизни ($p < 0,01$). При индивидуальном анализе у всех детей также отмечалось снижение уровня VEGF к 4-й неделе жизни. В этих группах у каждого 3-го новорожденного в течение 1-й недели наблюдения фиксировались уровни VEGF < 50 нг/мл.

В IV группе при комбинации ВЖК и ПВЛ (самой тяжелой патологии) средние сывороточные уровни VEGF в первые 48 ч жизни достоверно не отличались от нормальных значений, что связано в наших наблюдениях с тем, что у 5 новорожденных концентрация VEGF превышала 220 нг/мл. К 28-м суткам жизни концентрация VEGF значительно снижалась и составляла 53,22 нг/мл, что было в 2 раза ниже минимальных нормативных показателей. У новорожденных с неблагоприятным исходом (умерших) к 28-м суткам жизни регистрировались и крайне низкие значения сывороточной концентрации VEGF — от 0 до 27,01 нг/мл. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Изменение средних значений сывороточной концентрации VEGF (нг/мл) у новорожденных в зависимости от результатов нейросонографии

Table 1. Changes in average serum concentrations of VEGF (ng/ml) in newborns depending on the results of neurosonography

Статистический показатель Statistical parameter	Средние значения по группам Mean values in the groups			
	I	II	III	IV
1-я проба (48 ч жизни) 1 st sample (48 hours of life)				
M ± SD	170,3 ± 91,97**	173,68 ± 125,94**	182,12 ± 119,32**	151,48 ± 106,95**
min—max	27,11—657,96	18,80—301,74	50,30—192,04	11,09—277,03
2-я проба (7-е сутки жизни) 2 nd sample (7 th day of life)				
M ± SD	250,6 ± 132,24	108,0 ± 68,96*, **	186,141 ± 129,2	119,15 ± 74,46**
min—max	23,56—615,07	53,81—371,8	30,70—301,23	13,09—126,22
3-я проба (28-е сутки жизни) 3 rd sample (28 th day of life)				
M ± SD	376,76 ± 185,59**	78,54 ± 37,01*, **	117,46 ± 84,91*,**	53,22 ± 40,96*, **
min—max	27,01—646,10	4,6—116,0	19,93—151,65	0—89,06

*Достоверность отличий средних значений сывороточной концентрации VEGF от таковых контрольной группы по методу Манна–Уитни ($p < 0,01$).

**Достоверные различия концентрации проб внутри группы (по методу Вилкоксона) ($p < 0,01$).

*Significance of differences between the average serum concentrations of VEGF and those of the control group using the Mann–Whitney method ($p < 0.01$).

**Significant differences in sample concentrations within the group (Wilcoxon method) ($p < 0.01$).

Таблица 2. Средние концентрации VEGF (нг/мл) у новорожденных в зависимости от исхода заболевания по критерию «выжившие/умершие», $M \pm SD$

Table 2. Average VEGF concentrations (ng/ml) in newborns depending on the outcome of the disease according to the criterion “survived/died”, $M \pm SD$

Исход Outcome	1-я проба 1 st sample	2-я проба 2 nd sample	3-я проба 3 rd sample
I группа (без структурных изменений по данным нейросонографии) Group I (without structural changes according to neurosonography)			
Выжившие Survived	224,87 ± 152,05	225,87 ± 143,35*	267,06 ± 213*
Умершие Died	172,58 ± 70,46	95,4 ± 90,78*	60,16 ± 46,37*
II группа (перивентрикулярная лейкомаляция) Group II (periventricular leukomalacia)			
Выжившие Survived	225,35 ± 219,58*	233,8 ± 172,01*	122,28 ± 94,16*
Умершие Died	64,47 ± 61,76*	30,46 ± 21,79*	40,57 ± 41,69*
III группа (внутрижелудочковое кровоизлияние) Group III (intraventricular hemorrhage)			
Выжившие Survived	197,32 ± 122,43*	221,57 ± 118,75*	207,03 ± 180,6*
Умершие Died	117,29 ± 53,42*	45,22 ± 43,75*	18,51 ± 16,61*
IV группа (перивентрикулярная лейкомаляция + внутрижелудочковое кровоизлияние) Group IV (periventricular leukomalacia + intraventricular hemorrhage)			
Выжившие Survived	174,35 ± 122,43*	134,39 ± 84,5*	70,53 ± 34,53*
Умершие Died	98,13 ± 20,25*	83,6 ± 28,56*	12,83 ± 14,39*

*Достоверные различия значений (группирующая переменная—результат).

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

*Significant differences in values (grouping variable—result).

Note. Significant differences compared to the control group ($p < 0.01$) are highlighted in bold font.

Также оценивались концентрации VEGF в зависимости от исхода заболевания (выжившие/умершие). Данные представлены в табл. 2.

При анализе сывороточного уровня VEGF в I группе различия между показателями у выживших и умерших отмечались с 7-х суток жизни: уровень у выживших был в 3 раза выше, а к 28-м суткам — в 4 раза выше. У новорожденных со структурными изменениями по данным НСГ различия в концентрации VEGF отмечались с 48 ч жизни. К 7-м суткам жизни разница в уровне сывороточной концентрации достигала 2 и 8 раз в IV и II группах соответ-

ственно и 4,5 раза у новорожденных с ВЖК. Снижение концентрации VEGF свидетельствует об угнетении процессов васкулогенеза в случаях тяжелого поражения ЦНС, особенно при неблагоприятном исходе заболевания.

Корреляционные связи между сывороточным уровнем VEGF и формированием структурных постгипоксических изменений головного мозга на нейросонограмме в неонатальный период не выявлены.

В исследовании выявлены корреляционные связи уровня VEGF с летальным исходом у обследованных групп недоношенных новорожденных (табл. 3).

Таблица 3. Корреляционные связи концентрации VEGF с летальным исходом (указаны только сильные корреляционные связи ($R > 0,6$; $p < 0,01$))

Table 3. Correlation of VEGF concentration with lethal outcome (only strong correlations are indicated ($R > 0.6$; $p < 0.01$))

Исследуемый фактор Studied factor	Контрольная группа Control group	Группа I Group I	Группа II Group II	Группа III Group III	Группа IV Group IV
Концентрация VEGF в сыворотке крови на 7-е сутки жизни VEGF concentration in blood serum on the 7 th day of life	Корреляционной связи нет No correlation	—	–0,6	–0,62	–0,79

Выводы

Связь морфологических изменений ЦНС у недоношенных новорожденных с концентрацией VEGF в сыворотке крови в неонатальном периоде при гипоксическо-ишемическом поражении мозга у новорожденных чрезвычайно важна и свидетельствует о том, что программированная смерть клеток находится в тесной зависимости от трофического обеспечения нейронов.

Роль VEGF в патогенезе гипоксии у недоношенных новорожденных изучена недостаточно. Для педиатров и неврологов, работающих в отделениях реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, всегда актуален вопрос: разовьется ли ПВЛ у ребенка с повышенной экзогенностью перивентрикулярных зон и что лежит в основе таких изменений? Нанотехнологии, применяемые в современной иммуноферментной диагностике, позволяют исследовать молекулярные соединения, которые играют важную роль в трофообеспечении.

При возникновении ишемических и сочетанных форм постгипоксических изменений головного мозга к 5–7-м суткам концентрация VEGF достоверно снижалась по сравнению с пробой в 1-е сутки жизни, а к 4-й неделе жизни в случае сочетанного поражения она снижалась в 4 раза. VEGF не может выступать

маркером поражения в острейшем периоде (до 5 дней жизни), так как его исходные уровни в сыворотке крови достоверно не отличаются от таковых контрольной группы. Однако снижение его концентрации к концу 1-й недели жизни позволяет достоверно прогнозировать формирование постгипоксических изменений головного мозга. Снижение уровня VEGF в сыворотке крови у недоношенных новорожденных со структурными изменениями на нейросонограмме к 4-й неделе жизни совпадает со сроками формирования глиозных изменений, что значимо влияет на прогноз развития обследованных детей.

Во всех случаях наблюдения при индивидуальной оценке низкая концентрация VEGF была отмечена у детей со сформировавшимися тяжелыми постгипоксическими изменениями. При благоприятном течении заболевания у всех новорожденных отмечалось значительное повышение сывороточного уровня VEGF до 450–620 нг/мл, что свидетельствует об активном ангиогенезе, позволяющем компенсировать последствия тяжелой гипоксии—ишемии мозга.

Адекватная экспрессия VEGF в условиях гипоксии у недоношенных новорожденных позволяет реализовать возможности клеточных механизмов, обуславливающих защиту нейронов и глиальных элементов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Абдурагимова М.Х., Созаева Д.И. Уровень эритропоэтина в артериальной и венозной крови пуповины в условиях перинатальной гипоксии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021;(4):201, 202. Berezanskaya S.B., Lukyanova E.A., Abduragimova M.Kh., Sozaeva D.I. Level of erythropoietin in arterial and venous blood of the umbilical cord under conditions of perinatal hypoxia. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2021;(4):201, 202. (In Russ.)
- Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Абдурагимова М.Х. и др. Патогенетические аспекты регуляции ангио- и нейрогенеза у новорожденных с церебральными нарушениями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021;(4):201.
- Berezanskaya S.B., Lukyanova E.A., Abduragimova M.Kh. et al. Pathogenetic aspects of the regulation of angio- and neurogenesis in newborns with cerebral disorders. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2021;(4):201. (In Russ.)
- 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. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016;(1):27–34. Golosnaya G.S., Yakovleva A.V., Zaplatnikov A.V. et al. Dynamics of the content of neurotrophic and proapoptotic cytokines in the blood serum in newborns with acute asphyxia. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky 2016;(1):27–34. (In Russ.)

4. Голосная Г.С., Яковлева А.В., Заплатников А.Л. и др. Диагностическое значение уровня трофических факторов у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017;(1):15–23. Golosnaya G.S., Yakovleva A.V., Zaplatnikov A.L. et al. Diagnostic value of the level of trophic factors in newborns with perinatal hypoxic damage to the central nervous system. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2017;(1):15–23. (In Russ.)
5. Захарова Л.Н., Краева О.А., Чистякова Г.Н. Определение концентрации нейроспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016;61(2):50–5. Zakharova L.N., Kraeva O.A., Chistyakova G.N. Determination of the concentration of neurospecific factors in the diagnosis of organic damage to the central nervous system in very premature infants. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2016;61(2):50–5. (In Russ.)
6. Захарова С.Ю., Левина Л.Г. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019;(6):57–61. Zakharova S.Yu., Levina L.G. Humoral markers of endothelial dysfunction in children of the first year of life born with intrauterine growth retardation syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2019;(6):57–61. (In Russ.)
7. Трепилец В.М., Голосная Г.С., Трепилец С.В., Кукушкин Е.И. Гипоксически-ишемические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейрехимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катamnестического наблюдения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018;(1):31–7. Trepilets V.M., Golosnaya G.S., Trepilets S.V., Kukushkin E.I. Hypoxic-ischemic brain lesions in newborns: the significance of determining neurochemical markers, markers of inflammation and apoptosis in the neonatal period and the results of follow-up observation. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2018;(1):31–7. (In Russ.)
8. Турсунбаева Ф.Ф., Насирова У.Ф. Значение нейроспецифических факторов при перинатальных поражениях центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. Евразийский вестник педиатрии 2019;1(1):43–8. Tursunbaeva F.F., Nasirova U.F. The significance of neurospecific factors in perinatal lesions of the central nervous system in premature newborns. *Evraziyskiy vestnik pediatrii* = *Eurasian Journal of Pediatrics* 2019;1(1):43–8. (In Russ.)
9. Ульянина Е.В., Ахмадеев Н.Р. Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при синдроме задержки роста плода. Практическая медицина 2018;(6):52–5. Ulyanina E.V., Akhmadeev N.R. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor in fetal growth restriction syndrome. *Prakticheskaya meditsina* = *Practical Medicine* 2018;(6):52–5. (In Russ.)
10. Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р., Ульянина Е.В. и др. Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода. Доктор.Ру 2020;(8):44–8. Fatkulin I.F., Akhmadeev N.R., Ulyanina E.V. et al. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor in fetal growth retardation. *Doktor.Ru* = *Doctor.Ru* 2020;(8):44–8. (In Russ.)
11. Diaz J., Abiola S., Kim N. et al. Therapeutic hypothermia provides variable protection against behavioral deficits after neonatal hypoxia-ischemia: A potential role for brain-derived neurotrophic factor. *Dev Neurosci* 2017;39(1–4):257–72. DOI: 10.1159/000454949
12. Leviton A., Allred E.N., Yamamoto H. et al. ELGAN Study Investigators. Antecedents and correlates of blood concentrations of neurotrophic growth factors in very preterm newborns. *Cytokine* 2017;94:21–8. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.03.012
13. Rosenstein J.M., Krum J.M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system. *Organogenesis* 2010;2:107–14.
14. Sweetman D.U., Onwuneme C., Watson W.R. et al. Perinatal asphyxia and erythropoietin and VEGF: Serial serum and cerebrospinal fluid responses. *Neonatology* 2017;111(3):253–9. DOI: 10.1159/000448702

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.С. Голосная / G.S. Golosnaya: <https://orcid.org/000-0001-6103-7171>
 О.Н. Краснорущкая / O.N. Krasnorutskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4796-7334>
 Н.А. Ермоленко / N.A. Ermolenko: <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>
 Д.А. Холичев / D.A. Kholichev: <https://orcid.org/0000-0002-1989-9429>
 А.В. Огурцов / A.V. Ogurtsov: <https://orcid.org/0000-0002-2788-442X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.08.2023. **Принята к публикации:** 15.09.2023.
Article submitted: 25.08.2023. **Accepted for publication:** 15.09.2023.