



Лямцева А.К., Костюк С.А., Жевнеронк И.В. ✉, Козыревич М.А.
Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Молекулярно-генетические факторы риска формирования повреждения центральной нервной системы в перинатальном периоде у недоношенных детей. Обзор

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лямцева А.К. – сбор материала и анализ литературных источников, написание текста; Костюк С.А., Жевнеронк И.В. – концепция и редактирование текста; Козыревич М.А. – сбор и анализ литературных источников.

Подана: 23.12.2022

Принята: 20.02.2023

Контакты: ira_jevner@tut.by

Резюме

Недоношенные дети имеют высокий риск повреждения головного мозга в перинатальном периоде, в том числе с формированием структурных и микроструктурных изменений, приводящих в последующем к долгосрочным неблагоприятным неврологическим нарушениям. Доминирующими поражениями центральной нервной системы в перинатальном периоде у недоношенных детей, выступающими в качестве предикторов неврологических и психоречевых нарушений, являются внутрижелудочковые кровоизлияния и повреждение белого вещества головного мозга, включая его наиболее частую форму – перивентрикулярную лейкомаляцию. Недоношенные дети с одинаковыми сроками гестации и длительностью нахождения на ИВЛ имеют значительную вариабельность по развитию внутричерепных кровоизлияний и лейкомаляции. В ряде случаев указанная патология, выявленная сразу после рождения, не всегда объясняется внутриутробной инфекцией или воздействием экзогенных перинатальных факторов. В настоящее время широко обсуждается необходимость выявления генетических факторов предрасположенности к перинатальному повреждению головного мозга и перивентрикулярной лейкомаляции, исследуется роль генетической изменчивости медиаторов воспаления и белков свертывания крови в их патогенезе. В статье представляются и анализируются международные обзорные данные о полиморфизме генов факторов свертывания крови FII (20210 G/A), FV (1691 G/A), FVII (10976 G/A), FXIII (13 G/T) и воспалительных цитокинов TNF- α (1031 T/C), IL-1 β (511 C/T), IL-10 (1082 G/A), которые могут модифицировать предрасположенность к воспалению, способствовать развитию внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции и нарушению развития нервной системы. Перинатальное воздействие инфекции на центральную нервную систему может приводить к ее серьезным структурным повреждениям, в том числе к ВЖК и лейкомаляции. Однако результаты опубликованных работ показывают и роль генетической изменчивости медиаторов воспаления и белков свертывания крови в их

патогенезе. Противоречивые результаты исследований больше свидетельствуют об их вторичной роли, возможно, отягощающей степень, выраженность церебрального повреждения и реакцию глиальных элементов на воспаление. Изучение генетических полиморфизмов как факторов риска в развитии перинатального повреждения головного мозга пока не дает сделать вывод об их влиянии на исходы неврологического развития недоношенных детей, однако, по нашему мнению, перинатальное повреждение головного мозга и ПВЛ у недоношенных детей может быть результатом взаимодействия полиморфных генов, связанных с воспалительной реакцией и генетически-средовыми факторами. Дальнейший поиск и выявление наиболее значимых взаимодействий может открыть новые перспективы для разработки новых стратегий в лечении и реабилитации недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: недоношенные дети, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние, полиморфизм генов, молекулярно-генетические факторы риска

Anna K. Lyamtseva, Svetlana A. Kostiuk, Irina V. Jevneronok ✉, Maria A. Kozyrevich
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Molecular and Genetic Risk Factors for Forming Central Nervous System Damage during Perinatal Period in Preterm Infants. A Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Anna K. Lyamtseva – data collection, literature review and text writing; Svetlana A. Kostiuk, Irina V. Jevneronok – concept and manuscript editing; Maria A. Kozyrevich – data collection and literature review.

Submitted: 23.12.2022

Accepted: 20.02.2023

Contacts: ira_jevner@tut.by

Abstract

Premature babies have a high risk of brain damage in the perinatal period, including those forming structural and microstructural changes, leading subsequently to long-term adverse neurological disorders. Predominant lesions of the central nervous system in the perinatal period in premature infants appearing as predictors of neurological and psychoverbal disorders are intraventricular hemorrhages and damage to the white matter of the brain, including its most frequent form, periventricular leukomalacia. Premature babies with the same gestational age and duration of stay on ALV have significant variability in developing intracranial hemorrhages and leukomalacia. In some cases, the above pathology, detected immediately after birth, is not always explained by intrauterine infection or exposure to exogenous perinatal factors. Currently, the need to identify genetic predisposition factors for perinatal brain injury and periventricular leukomalacia is widely discussed, and the role of genetic variability of inflammatory mediators and blood clotting proteins in their pathogenesis is under study. The article presents and analyzes international review data on the polymorphism of genes of blood clotting factors FII (20210 G/A), FV (1691 G/A),

FVII (10976 G/A), FXIII (13 G/T) and inflammatory cytokines TNF- α (1031 T/C), IL-1 β (511 C/T), IL-10 (1082 G/A), which can modify the susceptibility to inflammation and contribute to intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia, and neurodevelopmental disorders. Perinatal exposure to the infection in the central nervous system can lead to serious structural damage, including intraventricular hemorrhage and leukomalacia. However, the results of published works also show the role of genetic variability of inflammatory mediators and blood clotting proteins in their pathogenesis. Contradictory research findings are more indicative of their secondary role, possibly aggravating both the degree and severity of cerebral damage and the response of glial elements to inflammation. Studying genetic polymorphisms as risk factors for perinatal brain damage does not yet allow making a conclusion about their influence on outcomes of neurological development in premature infants; however, in our opinion, perinatal brain damage and periventricular leukomalacia in premature infants may be a result of polymorphic genes interaction associated with inflammatory response and with genetic and environmental factors. Further investigation and identification of the most significant interactions may offer new perspectives for elaborating new strategies in the treatment and habilitation of preterm infants.

Keywords: preterm infants, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage, gene polymorphism, molecular genetic risk factors

Недоношенные дети имеют высокий риск повреждения головного мозга в перинатальном периоде. Их уязвимость обусловлена незрелостью развития центральной нервной системы, воздействием неблагоприятной внутриутробной среды и необходимостью интенсивной терапии в постнатальном периоде [1]. Двумя основными формами повреждения головного мозга в перинатальном периоде у недоношенных детей являются внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) и повреждение белого вещества, включая перивентрикулярную лейкомаляцию (ПВЛ). Хотя ВЖК и ПВЛ являются отдельными патологическими состояниями, они часто встречаются в комбинации за счет формирования ПВЛ как исхода ВЖК. Риск этих патологий тесно связан с возрастом гестации ребенка и массой тела при рождении, при этом дети с более глубокой степенью недоношенности подвергаются наибольшему риску [2]. Эти перинатальные повреждения головного мозга, особенно ПВЛ, часто приводят к стойким нарушениям развития нервной системы [3]. Недавние исследования указывают на потенциальный генетический вклад в развитие данных осложнений. В большинстве исследований на сегодняшний день изучается роль генетической изменчивости медиаторов воспаления и белков свертывания крови в патогенезе ВЖК и/или ПВЛ [2, 4–7].

Известно, что ПВЛ имеет два компонента: очаговый некроз глубоко в белом веществе с потерей всех клеточных элементов и более диффузный компонент в центральном белом веществе головного мозга с потерей премиелинизирующих олигодендроцитов (пре-ОЛ), астроглиозом и микроглиальной инфильтрацией [8, 9].

ПВЛ встречается в двух формах: кистозная ПВЛ, при которой очаговые некрозы являются макроскопическими и развиваются во множественные кисты, и некистозная ПВЛ, при которой очаговые некрозы микроскопичны и развиваются

преимущественно в глиальные рубцы. Третья форма аномалий белого вещества головного мозга состоит из диффузного астроглиоза без очаговых некрозов. Кистозная и некистозная ПВЛ наиболее тесно связана с последующим неврологическим дефицитом [10, 11].

Основными факторами в патогенезе ПВЛ являются церебральная ишемия и материнская внутриутробная (или неонатальная) инфекция / внутриутробное (или неонатальное) системное воспаление. Эти два восходящих механизма активируют два нижестоящих механизма, т. е. глутаматную эксайтотоксичность и атаку свободных радикалов активными формами кислорода и азота, которые приводят к гибели уязвимых пре-ОЛ (доминируют в белом веществе головного мозга в период между 23–32 неделями беременности) [2].

У недоношенных детей имеется склонность к развитию церебральной ишемии, особенно в белом веществе. Эта склонность, вероятно, связана с сосудистыми анатомическими (границы артерий и конечные зоны) и физиологическими факторами (низкий физиологический приток крови к белому веществу головного мозга), а также с пассивным давлением головного мозга, системной гипотензией и гипокапнией [10].

Инфекция, или микробный фактор, и воспалительный процесс, включая воспаление, вызванное ишемией, в совокупности представляют собой второй основной восходящий механизм, ведущий к повреждению или гибели пре-ОЛ. В основе этого механизма лежит системная активация провоспалительных цитокинов и диффузная активация микроглии в незрелом белом веществе [2, 12].

Ряд авторов считает, что современные исследования в области геномики подтверждают присутствие генетических особенностей у конкретного ребенка с тяжелым поражением центральной нервной системы (ЦНС) в неонатальном периоде [12–14]. Генетические исследования в основном сосредоточены на генах, участвующих в воспалительном процессе на фоне инфекции, поскольку этот путь тесно связан с патофизиологией перинатального повреждения головного мозга, что подтверждается моделями животных и исследованиями у недоношенных детей [2].

Наиболее частые проявления генетической изменчивости – это однонуклеотидные полиморфизмы (SNP). SNP определяются как вариант последовательности ДНК, в котором один нуклеотид заменен или удален из исходной последовательности. SNP встречаются каждые 100–300 пар оснований и присутствуют не менее чем у 1% населения. Если SNP встречается в кодирующей области, функция полученного белка может быть изменена, а если SNP встречается в промоторной области, экспрессия белка может увеличиваться или уменьшаться [15].

Факторы свертывания (см. таблицу), особенно FII, FV и FXIII, рассматривались как возможные генетические факторы предрасположенности или гены-кандидаты для ВЖК из-за вероятного взаимодействия между факторами тромбофилии и патологией ВЖК. Предполагается, что повышенная фибринолитическая активность и снижение уровня факторов свертывания могут способствовать тяжести внутричерепного кровотечения, которое может возникнуть у недоношенных детей [16]. Из-за роли гемостатических факторов в развитии ВЖК несколько исследователей изучали мутации белков свертывания крови как возможные модификаторы риска перинатального повреждения головного мозга [2, 15–18].

Центральным фактором каскада свертывания крови является фактор свертывания II (FII) или тромбин, кодируемый геном протромбина. Тромбин – ключевой

Гены факторов свертывания крови, их локализация и полиморфизм
Genes of blood clotting factors, their localization and polymorphism

Ген		Локализация гена	Полиморфизм	
FII	Ген протромбина, фактора II свертываемости крови	11p11-q12	20210 G/A	rs1799963
FV	Ген фактора V свертывания крови (фактор Лейден)	1q21-25	1691 G/A (Arg506Gln)	rs6025
FVII	Ген проконвертина, фактора VII свертываемости крови	13q34	10976 G/A (Arg353Gln)	rs6046
FXIII	Ген фактора XIII свертывания крови	6p25.1	13 G/T (Val34Leu)	rs5985

фермент, обеспечивающий баланс между коагуляцией и антикоагуляцией, т. к. он потенцирует коагуляцию путем положительной обратной связи, а также способствует антикоагуляции по пути протеина C [19, 20].

Полиморфизм гена FII локализуется в 3'-нетранслируемом регионе 11p11-q12 в позиции 20210, где происходит замена гуанина (G) на аденин (A). Изменение происходит в регуляторном участке гена, поэтому нарушения структуры белка не происходит, но это влияет на регуляцию синтеза белка. Носители данной мутации имеют повышенный уровень протромбина в плазме крови и связанное с этим увеличение риска тромбозов [2].

В исследовании Petäjä J. с соавт. изучалось влияние мутаций FV Лейдена и FII G20210A на риск возникновения ВЖК. У 22 новорожденных с неонатальной ВЖК II–IV степени выявлено 4 гетерозиготных носителя Arg506Gln FV и 1 гетерозиготный носитель G20210A FII. Также анализировали возникновение ПВЛ у детей с ВЖК. У 4 из 7 недоношенных детей с тромбофильной аномалией были признаки ПВЛ, тогда как то же самое было верно для 8 из 15 детей с ВЖК, но без выявленной тромбофилии [6].

Фактор V (FV), плазматический белок, постоянно циркулирующий в неактивной форме в крови, является основным кофактором для катализируемой фактором Ха активации протромбина. FV синтезируется гепатоцитами, моноцитами, макрофагами и мегакариоцитами [19].

Мутация Лейдена (ген FV) является распространенной мутацией в европеоидной популяции, связанной с повышенным риском тромботических событий [20]. Характеризуется заменой нуклеотида G на A в позиции 1691. Это приводит к замене аминокислоты аргинина (Arg) на аминокислоту глутамин (Gln) в позиции 506 в белковой цепи проакцелерина, являющейся продуктом этого гена. Эта мутация приводит к снижению инактивации FV, что приводит к значительному увеличению образования тромбина [21].

Göpel W. и соавт. указали на ассоциацию мутации FV и FII (20210 G/A) с частотой ВЖК I и II степени и с их защитной ролью против прогрессирования и распространения ВЖК у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г [7]. Komlósi K. и соавт. отметили повышенную распространенность лейденской мутации FV у недоношенных детей (масса тела при рождении 2500 г) с ВЖК I степени (n=60) по сравнению с контрольной группой недоношенных детей (n=63) [22]. Эти данные были подтверждены Ruckman K. и соавт., которые показали, что гетерозиготный генотип мутации гена FV был связан с повышенным риском развития ВЖК I и II степени, но не III и IV степени [16]. В то время как несколько научных исследований

обнаружили связь с мутацией FV, также были другие ученые, которые не смогли найти статистически значимую связь между гетерозиготным генотипом мутации гена FV и риском развития ВЖК I и II степени [17, 23].

Фактор VII (FVII) является первым ферментом внешнего пути свертывания крови. Активация данного пути играет ключевую роль в процессе гемостаза, в связи с чем FVII может способствовать развитию тромботических событий. Несмотря на то, что в большом количестве FVII циркулирует в плазме крови в виде зимогена, имеется небольшая, но значимая часть активированного FVII, которая выступает в качестве праймера для запуска внешнего каскада свертывания [24].

Полиморфизм гена FVII заключается в замене G на A в позиции 10976, что приводит к изменению биохимических свойств F7, в котором происходит замена аминокислоты Arg на Gln в позиции 353. Полиморфизм 10976 G/A FVII приводит к снижению активности и секреции FVII в кровь [25].

Фактор XIII (FXII) представляет собой многофункциональную про- γ -трансглутаминазу, участвующую в формировании и стабилизации фибринового сгустка, а также в агрегации и адгезии тромбоцитов [26]. Ранее предполагалось, что FXII может действовать как модулятор различных клеточных процессов, т. е. миграции, адгезии, пролиферации и апоптоза. Клеточная регуляция, опосредованная активным FXII, затрагивает среди прочего моноциты/макрофаги, эндотелиальные клетки и тромбоциты, которые оказывают влияние на воспалительные и атеросклеротические процессы в сосудистой стенке [27, 28].

Обычный полиморфизм гена FXII, замена G на тимин (T) во втором экзоне гена FXIIA1 приводит к замене валина (Val) на лейцин (Leu) в позиции 34 аминокислотной последовательности белка. Исследования показали более высокую активность FXII у носителей Leu, в то время как гомозиготы по Val обнаруживают снижение активности этого фактора. Полиморфизм Val34Leu FXII также влияет на структуру фибринового сгустка, особенно в присутствии повышенных концентраций фибриногена, делая его намного более плотным [29]. Низкий уровень FXII у недоношенных детей может быть одним из факторов, способствующих относительно более высокой фибринолитической активности, связанной с риском ВЖК [2].

Göpel W. и соавт. сообщили о влиянии мутации FXIII Val 34Leu на частоту и тяжесть ВЖК и ПВЛ в большой когорте детей европеоидной расы с очень низкой массой тела. В этой когорте аллель FXIII 34Leu был значительно связан со сниженным риском ПВЛ, однако носительство этого мутантного аллеля ассоциировалось с тенденцией к повышению риска развития ВЖК [30].

Участие цитокинов в патофизиологии перинатального поражения головного мозга и патогенезе ПВЛ подтверждается эпидемиологическими и клиническими научными данными [31]. Провоспалительные цитокины могут вызывать поражение головного мозга с помощью нескольких различных механизмов, поскольку они обладают прямой нейротоксичностью путем ингибирования дифференцировки предшественников олигодендроцитов и стимуляции апоптоза олигодендроцитов. Цитокины могут также иметь эффективные вазомоторные и вазоокклюзионные эффекты, а их токсичность может быть опосредована изменениями в транспорте глутамата, усиливая опосредованный глутаматом окислительный стресс. И наоборот, противовоспалительные цитокины ингибируют эти эффекты за счет косвенного ограничения синтеза провоспалительных цитокинов [32, 33].

Варианты генов цитокинов, которые приводят к изменению продукции провоспалительных (TNF- α и IL-1 β) или противовоспалительных (IL-10) цитокинов, могут модифицировать болезненные процессы, включая ПВЛ. Поскольку экспрессия фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-1 β (IL-1 β) связана с патогенезом повреждения головного мозга, генетические варианты этих и других цитокинов являются кандидатами на изменение риска поражения головного мозга как у недоношенных, так и у доношенных детей [31, 34].

TNF- α продуцируется активированными макрофагами и другими клетками. Может участвовать в повреждении головного мозга у недоношенных детей несколькими путями, повреждая эндотелий микроциркуляторного русла ЦНС и, следовательно, увеличивая риск разрыва сосуда, стимулируя выработку тканевого фактора и активацию каскада коагуляции, а также стимулируя выработку фактора активации тромбоцитов, который может повредить клеточные мембраны [35]. TNF- α кодируется высокополиморфным геном, расположенным на хромосоме 6q. Унаследованные полиморфизмы в его промоторной области могут способствовать изменениям его иммунного ответа, а также генетической предрасположенности к серьезным заболеваниям, таким как ПВЛ. Установлено, что замена T на цитозин (C) в позиции 1031 промоторной области гена TNF- α связана с высокими уровнями продукции TNF- α [32, 34].

В научном исследовании Vidak H. и соавт. анализировали полиморфизм гена TNF- α 1031 T/C у 60 недоношенных детей (от 28 до 32 недель гестационного возраста) с церебральным параличом, 35 из них с ПВЛ и 84 контрольных детей того же гестационного возраста и выявили значительную связь между генотипами TC и CC, а также полиморфным аллелем C и риском развития детского церебрального паралича, в том числе у детей с ПВЛ [32].

IL-1 продуцируется активированными макрофагами и стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- γ (IFN- γ), IL-6 и TNF- α . Подтип IL-1 β в основном отвечает за провоспалительные эффекты и экспрессируется различными клетками головного мозга [36]. Ген IL-1 β расположен в кластере IL-1 на хромосоме 2q. Уровни IL-1 β регулируются на уровне транскрипции, и было обнаружено, что полиморфизм 511 C/T в промоторной области гена IL-1 β не только влияет на уровни IL-1 β , но также изменяет предрасположенность к ряду заболеваний, включая ПВЛ [31, 37]. Например, у глубоко недоношенных детей хронически повышенный уровень циркулирующего IL-1 β в течение первых 2 недель после рождения был связан с нарушением развития нервной системы в возрасте 2 лет [38]. IL-1 β считается ключевым медиатором при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга. IL-1 β и TNF- α стимулируют выработку других цитокинов, эндотелиальных молекул адгезии и оксида азота в ЦНС [39].

Baier R. оценил роль полиморфизма гена IL-1 β 511 C/T в популяции новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Данный полиморфизм был связан с развитием ВЖК и ПВЛ [40]. В исследовании Gabriel M.L. и соавторов, проведенном у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (гестационный возраст от 25 до 39 недель), была обнаружена статистически значимая связь между генотипами с высокой экспрессией IL-1 β 511C/T (CT + TT) и риском ПВЛ [31].

Напротив, противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, могут играть нейропротекторную роль в ЦНС. IL-10 ингибирует IL-1 β и индуцированную эндотоксином продукцию цитокинов глияльными клетками [41]. Величина секреции IL-10

частично генетически определяется несколькими полиморфизмами в области промотора гена IL-10, расположенной на хромосоме 1q. Считается, что полиморфизм 1082 G/A связан (аллель A) с низкой продукцией IL-10 [42].

Результаты научных исследований Nuk M. и соавт., а также Yanamandra K. и соавт. показали, что на распространенность ПВЛ не влиял полиморфизм гена IL-10 1082 G/A [34, 43]. Однако другие ученые, Dördelmann M. и соавт., показали, что генотип GG в гене IL-10 (1082 G/A) был в значительной степени связан со сниженным риском развития ПВЛ у недоношенных детей [5].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перинатальное воздействие инфекции на центральную нервную систему может приводить к ее серьезным структурным повреждениям, в том числе к ВЖК и лейкомаляции. Однако результаты опубликованных работ показывают и роль генетической изменчивости медиаторов воспаления и белков свертывания крови в их патогенезе. Противоречивые результаты исследований больше свидетельствуют об их вторичной роли, возможно, отягощающей степень, выраженность повреждения и реакцию глиальных элементов на воспаление.

Изучение генетических полиморфизмов как факторов риска в развитии перинатального повреждения головного мозга пока не дает сделать вывод об их влиянии на исходы неврологического развития недоношенных детей, однако, по нашему мнению, перинатальное повреждение головного мозга и ПВЛ у недоношенных детей может быть результатом взаимодействия полиморфных генов, связанных с воспалительной реакцией и генетически-средовыми факторами. Дальнейший поиск и выявление наиболее значимых взаимодействий может открыть новые перспективы для разработки новых стратегий в лечении и реабилитации недоношенных новорожденных. Важно, чтобы продолжающиеся научные исследования были сосредоточены не только на воспроизведении предыдущих результатов, но и на обнаружении новых патогенетических механизмов повреждения головного мозга у недоношенных детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Laptook A.R. Neurologic and metabolic issues in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):723–738. doi: 10.1016/j.clp.2013.07.005
2. Baier R.J. Genetics of perinatal brain injury in the preterm infant. *Front Biosci*. 2006;11:1371–1387. doi: 10.2741/1890
3. Choi J.Y., Rha D.W., Park E.S. The effects of the severity of periventricular leukomalacia on the neuropsychological outcomes of preterm children. *J Child Neurol*. 2016;31(5):603–612. doi: 10.1177/0883073815604229
4. Harteman J.C., Groenendaal F., Benders M.J. Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatric Research*. 2013;73(1):80–86. doi: 10.1038/pr.2012.150
5. Dördelmann M., Kerk J., Dressler F. Interleukin-10 high producer allele and ultrasound-defined periventricular white matter abnormalities in preterm infants: a preliminary study. *Neuropediatrics*. 2006;37(3):130–136. doi: 10.1055/s-2006-924554
6. Petäjä J., Hiltunen L., Fellman V. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. *Pediatr Res*. 2001;49(5):643–646. doi: 10.1203/00006450-200105000-00006
7. Göpel W., Gortner L., Kohlmann T. Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. *Acta Paediatr*. 2001;90(9):1021–1024. doi: 10.1080/080352501316978101
8. Khwaja O., Volpe J.J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):153–161. doi: 10.1136/adc.2006.108837
9. Novak C.M., Ozen M., Burd I. Perinatal brain injury: mechanisms, prevention, and outcomes. *Clin Perinatol*. 2018;45(2):357–375. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.015
10. Volpe J.J., Kinney H.C., Jensen F.E., Rosenberg P.A. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29(4):423–440. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2011.02.012

11. Zhauniaronak I., Shalkevich L., Lun A. Sovremennyye predstavleniya o mekhanizmax formirovaniya periventrikulyarnoy leykomalyatsii u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Reproduktivnoe zdorovie. Vostochnaia Evropa*. 2020;10(3):350.
12. Leviton A., Dammann O. Coagulation, inflammation, and the risk of neonatal white matter damage. *Pediatr Res*. 2004;55(4):541–545. doi: 10.1203/01.PDR.0000121197.24154.82
13. Oldenburg K.S., O'Shea T.M., Fry R.C. Genetic and epigenetic factors and early life inflammation as predictors of neurodevelopmental outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(3):101115. doi: 10.1016/j.siny.2020.101115
14. Pavlinova E., Gubich A., Vlasenko N. Injury of the central nervous system in newborn children: new opportunities for personalized diagnostics. *Modern problems of science and education*. 2019;6. doi: 10.17513/spno.29480. (in Russian)
15. Poggi C., Giusti B., Vestri A. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(4):131–134. doi: 10.3109/14767058.2012.714976
16. Ryckman K.K., Dagle J.M., Kelsey K. Replication of genetic associations in the inflammation, complement, and coagulation pathways with intraventricular hemorrhage in LBW preterm neonates. *Pediatr Res*. 2011;70(1):90–95. doi: 10.1203/PDR.0b013e31821ceb63
17. Härtel C., König I., Köster S. Genetic polymorphisms of hemostasis genes and primary outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;118(2):683–689. doi: 10.1542/peds.2005-2670
18. Aronis S., Bouza H., Pergantou H. Prothrombotic factors in neonates with cerebral thrombosis and intraventricular hemorrhage. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91(438):87–91. doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb02910.x
19. Endler G., Mannhalter C. Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2003;330(1–2):31–55. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00022-6
20. Szpecht D., Gadzinowski J., Seremak-Mrozikiewicz A. The role of FV 1691G>A, FII 20210G>A mutations and MTHFR 677C>T; 1298A>C and 103G>T FXIII gene polymorphisms in pathogenesis of intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks of gestation. *Childs Nerv Syst*. 2017;33(7):1201–1208. doi: 10.1007/s00381-017-3460-8
21. Özbek N., Ataç F.B., Yıldırım S.V. Analysis of prothrombotic mutations and polymorphisms in children who developed thrombosis in the perioperative period of congenital cardiac surgery. *Cardiology in the Young*. 2005;15(1):19–25. doi: 10.1017/s1047951105000053
22. Komlósi K., Havasi V., Bene J. Increased prevalence of factor V Leiden mutation in premature but not in full-term infants with grade I intracranial haemorrhage. *Biol Neonate*. 2005;87(1):56–59. doi: 10.1159/000081244
23. Adén U., Lin A., Carlo W. Gene targets for intraventricular hemorrhage study group. Candidate gene analysis: severe intraventricular hemorrhage in inborn preterm neonates. *J Pediatr*. 2013;163(5):1503–1506. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.025
24. Kopyta I.A., Emich-Widera E., Balcerzyk A. Polymorphisms of genes encoding coagulation factors II, V, VII, and XIII in relation to pediatric ischemic stroke: family-based and case-control study. *Neurologist*. 2012;18(5):282–286. doi: 10.1097/NRL.0b013e318266f702
25. Cassel A., Rosenberg N., Muhammad E. Novel mutation in coagulation factor VII (Carmel mutation): Identification and characterization. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(4):e12407. doi: 10.1002/rth2.12407
26. Ariens R.A., Lai T.S., Weisel J.W. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood*. 2002;100:743–754. doi: 10.1182/blood.V100.3.743
27. Muszbek L., Berczyk Z., Bagoly Z. Factor XIII: A coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol. Rev*. 2011;91:931–972. doi: 10.1152/physrev.00016.2010
28. Töröcsik D., Szeles L., Paragh G. Factor XIII-A is involved in the regulation of gene expression in alternatively activated human macrophages. *Thromb. Haemost*. 2010;104:709–717. doi: 10.1160/TH09-11-0805
29. Sarecka-Hujar B., Łoboda D., Paradowska-Nowakowska E., Golba K.S. Coagulation Factor XIII Val34Leu Polymorphism in the Prediction of Premature Cardiovascular Events-The Results of Two Meta-Analyses. *J Clin Med*. 2022;11(12):3454. doi: 10.3390/jcm11123454
30. Göpel W., Kattner E., Seidenberg J. Genetic Factors in Neonatology Study Group. The effect of the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene in infants with a birth weight below 1500 g. *J Pediatr*. 2002;140(6):688–692. doi: 10.1067/mpd.2002.123666
31. Gabriel M.L., Braga F.B., Cardoso M.R. The association between pro- and anti-inflammatory cytokine polymorphisms and periventricular leukomalacia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Inflamm Res*. 2016;9:59–67. doi: 10.2147/JIR.S103697
32. Kapitanović Vidak H., Catela Ivković T., Jokić M. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Cytokine*. 2012;58(1):57–64. doi: 10.1016/j.cyto.2011.12.018
33. Dammann O., O'Shea T.M. Cytokines and perinatal brain damage. *Clin Perinatol*. 2008;35(4):643–663. doi: 10.1016/j.clp.2008.07.011
34. Nuk M., Orendi K., Rosenberger S. Genetic variations in fetal and maternal tumor necrosis factor- α and interleukin 10: is there an association with preterm birth or periventricular leukomalacia? *J Perinatol*. 2012;32(1):27–32. doi: 10.1038/jp.2011.37
35. Szpecht D., Wiak K., Braszak A. Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(11):2097–2103. doi: 10.1007/s00381-016-3217-9
36. Adén U., Favrais G., Plaisant F. Systemic inflammation sensitizes the neonatal brain to excitotoxicity through a pro-/anti-inflammatory imbalance: key role of TNF alpha pathway and protection by etanercept. *Brain Behav Immun*. 2010;24:747–758. doi: 10.1016/j.bbi.2009.10.010
37. Kelly S.B., Green E., Hunt R.W. Interleukin-1: an important target for perinatal neuroprotection? *Neural Regen Res*. 2023;18(1):47–50. doi: 10.4103/1673-5374.341044
38. O'Shea T.M., Allred E.N., Kuban K.C. Extremely Low Gestational Age Newborn Study I. Elevated concentrations of inflammation-related proteins in postnatal blood predict severe developmental delay at 2 years of age in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2012;160(3):395–401. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.069
39. Szpecht D., Gadzinowski J., Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of polymorphisms in genes encoding IL-1 β , IL-6, TNF α , and IL-1RN in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Childs Nerv Syst*. 2017;33(11):1905–1916. doi: 10.1007/s00381-017-3458-2
40. Baier J., Loggins J., Yanamandra K. Association of the Interleukin-1 β -511 C/T polymorphism with intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in ventilated very low birth weight infants. *Paediatr*. 2005;10:25. doi: 10.13140/2.1.4537.9847
41. Kremlev S.G., Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol*. 2005;162(1–2):71–80. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.01.010
42. Mörmann M., Rieth H., Hua T.D. Mosaics of gene variations in the interleukin-10 gene promoter affect interleukin-10 production depending on the stimulation used. *Genes Immun*. 2004;5(4):246–255. doi: 10.1038/sj.gene.6364073
43. Yanamandra K., Boggs P., Loggins J., Baier R.J. Interleukin-10 -1082 G/A polymorphism and risk of death or bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(5):426–432. doi: 10.1002/ppul.20182