

# ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭРИТРОПОЭТИНА В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С. Б. Бережанская, М. Х. Абдурагимова\*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия*

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** В последние годы особое внимание привлечено к эритропоэтину по причине открытия важных негематологических эффектов. Эритропоэтин признан плюрипотентным гликопротеином, который в головном мозге препятствует действиям гипоксии-ишемии, окислительного стресса и развивающимся на их фоне воспалению, апоптозу, проявляя нейротропные и нейропротекторные свойства, участие в ангио-, нейро- и олигодендрогенезе. Во время гипоксии плода доминирующая продукция эритропоэтина переключается на плаценту, и там начинается его активный синтез с целью защиты мозга, сердца и других жизненно важных органов от пагубных последствий тяжелой гипоксии.

**Цель исследования** — определить зависимость уровня эритропоэтина в артерии и вене пуповины от тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

**Методы.** Проведено клиническое наблюдательное кросс-секционное исследование на базе родильного дома, отделений патологии новорожденных и педиатрических отделений № 1 и 2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование включены 184 новорожденных со среднетяжелым (II группа,  $n = 78$ ) и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы (III группа,  $n = 42$ ). I группу составили 64 ребенка без признаков поражения центральной нервной системы в раннем неонатальном периоде, среди которых, с учетом материнской документации, 40 новорожденных выделены в группу угрожаемых по развитию отсроченной манифестации неврологической патологии. Исследование концентрации эритропоэтина в пуповинной крови проводили раздельно в артерии и вене пуповины набором реагентов для иммуноферментного определения концентрации эритропоэтина в сыворотке крови «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ». Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ MS Excel 2019 (Microsoft, США), Statistica версии 12.5 (IBM, США), SPSS27.001.

**Результаты.** Определены концентрации эритропоэтина в крови артерии и вены пуповины в группах новорожденных в зависимости от степени тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Показана взаимосвязь между показателями кровотока в системе «мать—плацента—плод» в сроке 36–40 недель гестации, выступающими в качестве важных антенатальных предикторов поражения центральной нервной системы, и значениями эритропоэтина в артериальной и венозной пуповинной крови как диагностических маркеров.

**Заключение.** Тяжесть церебральных нарушений определяется высоким уровнем эритропоэтина, в то же время снижение его уровня на фоне крайне тяжелого церебрально-го дефицита позволяет прогнозировать инвалидизирующую патологию.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, гипоксия, головной мозг, пуповинная кровь, плацента

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Бережанская С.Б., Абдурагимова М.Х. Диагностическое значение уровня эритропоэтина в пуповинной крови при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга: клиническое наблюдательное кросс-секционное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 14–25. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-14-25>

Поступила: 29.04.2022

Получена после доработки: 30.08.2022

Принята к публикации: 13.10.2022

## DIAGNOSTIC VALUE OF ERYTHROPOIETIN LEVELS IN UMBILICAL CORD BLOOD IN HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN INJURY: CLINICAL OBSERVATIONAL CROSS-SECTIONAL STUDY

Sofia B. Berezhanskaya, Marina K. Abduragimova\*

Rostov State Medical University

Nakhichevsky lane, 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022

### ABSTRACT

**Background.** In recent years erythropoietin has received particular attention due to the discovery of its important non-haematological effects. Erythropoietin is recognized as a pluripotent glycoprotein, manifesting neurotropic and neuroprotective properties as well as participating in angio-, neuro- and oligodendrogenesis, interferes with the effects of hypoxia-ischemia, oxidative stress and associated with them inflammation and apoptosis in the brain. During fetal hypoxia, the dominant production of erythropoietin switches to the placenta, starting its active synthesis to protect the brain, heart and other vital organs from harmful effects of severe hypoxia.

**Objectives.** The study was aimed at determining the correlation between the severity of hypoxic ischemic brain injury and erythropoietin level in the artery and vein of the umbilical cord.

**Methods.** A clinical observational cross-sectional study was conducted on the basis of the Maternity Hospital, Neonatal Pathology and Pediatric Departments №1 and №2 of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics under the auspices of Rostov State Medical University, Russian Federation. The study included 184 newborns with moderate (group II,  $n = 78$ ) and severe hypoxic ischemic injury of the central nervous system (group III,  $n = 42$ ). Group I consisted of 64 children without signs of central nervous system injury in the early neonatal period. Among which, following the maternal medical histories, 40 newborns were allocated to the group with the apparent development of delayed manifestation of neurological pathology. The evaluation of erythropoietin concentration in the umbilical cord blood was conducted separately in the artery and vein with Erythropoietin-EIA-BEST, a set of reagents for the enzyme-linked determination of erythropoietin concentration in the blood serum. Statistical analysis was carried out via MS Excel 2019 (Microsoft, USA), Statistica 12.5, (IBM, USA), SPSS27.001.

**Results.** Erythropoietin concentrations in the blood of the artery and vein of the umbilical cord in the groups of newborns were determined according to the severity of hypoxic-ischemic brain injury. The authors of the study showed the correlation between the “maternal-placental-fetal” blood flow at 36–40 weeks of gestation, which parameters are important antenatal predictors

of the central nervous system injury, and the values of erythropoietin in arterial and venous umbilical cord blood as diagnostic markers.

**Conclusion.** The severity of cerebral abnormalities is determined by a high level of erythropoietin, while a decrease in erythropoietin level with severe cerebral deficit can mark a disabling injury.

**Keywords:** erythropoietin, hypoxia, brain, umbilical cord blood, placenta

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Berezhanskaya S.B., Abduragimova M.K. Diagnostic Value of Erythropoietin Levels in Umbilical Cord Blood in Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Clinical Observational Cross-Sectional Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 14–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-14-25>

Received: 29.04.2022

Received after revision: 30.08.2022

Accepted: 13.10.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Эритропоэтин (ЕРО) известен уже более ста лет как гемопоэтический фактор (гормон эритропоэза), компенсирующий гипоксию различного генеза за счет увеличения продукции эритроцитов в костном мозге [1–4].

Эритропоэтин в первую очередь отвечает за регуляцию образования эритроцитов у взрослых, новорожденных и плода. Во время беременности уровни ЕРО в материнской сыворотке увеличиваются линейно с 16 до 65 мМЕ/мл, чтобы удовлетворить потребности кроветворения. В эмбриональном периоде ЕРО в основном продуцируется в печени плода, экспрессия его в почках наблюдается после 17-й недели гестации. После рождения при нормоксии синтез ЕРО локализован преимущественно в перитубулярных и тубулярных клетках почек [5–7].

При определенных ситуациях, в частности при гипоксии, ЕРО может синтезироваться клетками практически всех органов, например гепатоцитами, клетками Купфера, клетками эндометрия, эндотелиальными клетками, кардиомиоцитами, инсулин-продуцирующими и другими клетками. В центральной нервной системе (ЦНС) ЕРО синтезируется в клетках гиппокампа, внутренней капсулы, среднего мозга, коры больших полушарий путем экспрессии генов ЕРО и его рецептора (ЕРОСР, высокоаффинная изоформа ЕРОСР экспрессируется проэритроцитами во время созревания эритроцитов) в астроцитах, глиальных клетках, нейронах и эндотелиальных клетках головного мозга [8].

В последние годы особое внимание привлечено к ЕРО по причине открытия его важных негематологических эффектов, которые опосредованы обнаружением рецепторов к ЕРО на клетках разных органов всех систем организма [9]. ЕРО

является регулятором количественного состава и функциональной активности клеток, плазменных протеолитических систем, процессов свободнорадикального окисления, рассматривается как фактор роста [10]. Особое влияние ЕРО оказывает на формирование головного мозга, особенно на этапе эмбриогенеза, и последующих стадиях гестации в условиях гипоксического стресса. Доказано, что при экспериментальных черепно-мозговых травмах ЕРО препятствует атрофии нервной ткани, а в более старшие возрастные периоды оказывает влияние на психологический статус и состояние вегетативной нервной системы [10–13].

Проведено большое число экспериментальных работ, определивших роль ЕРО для нормального роста и развития плода [10, 14, 15]. Таким образом, ЕРО признан плюрипотентным гликопротеином, который в головном мозге препятствует действиям гипоксии-ишемии, окислительного стресса и развивающимся на их фоне воспалению, апоптозу, проявляя нейротропные и нейропротекторные свойства, участие в ангио-, нейро- и олигодендрогенезе [16–19].

Известно, что ЕРО не накапливается в тканях и не проникает через плаценту от матери к плоду, а стационарная концентрация ЕРО в плазме плода отражает равные, противоположные скорости его синтеза и элиминации. Существует мнение, что во время гипоксии плода доминирующая продукция ЕРО переключается на плаценту и там начинается его активный синтез с целью защиты мозга, сердца и других жизненно важных органов от пагубных последствий тяжелой гипоксии [8, 18]. Естественно, эти процессы будут зависеть от состояния плаценты и определяться маточно-плодовым кровотоком и тяжестью гипоксического поражения плода при его нарушениях.

**Цель исследования** — определить зависимость уровня эритропоэтина в крови артерии и вены пуповины от тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Исследование построено в виде клинического наблюдательного кросс-секционного исследования. Проведен анализ концентрации эритропоэтина пуповинной артериальной и венозной крови. В исследование вошли 184 доношенных новорожденных, из которых 120 — со среднетяжелым и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, 64 — новорожденные без признаков поражения ЦНС.

### Условия проведения исследования

В исследование включены доношенные новорожденные, родившиеся в родильном доме и находившиеся на обследовании и лечении в отделениях патологии новорожденных и педиатрических отделениях № 1 и 2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России) в 2018–2021 гг. Анализ полученных данных проводился на базе амбулаторно-поликлинического отделения.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Наличие антенатальных факторов риска гипоксически-ишемического поражения ЦНС (возраст и состояние здоровья матерей, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложненное течение настоящей беременности и родов); состояние ребенка при рождении (оценка по шкале Апгар  $\leq 7$ , психомоторный статус в баллах по шкале Л.Т. Журбе и Е.В. Мاستюковой  $\leq 23$  в раннем неонатальном периоде<sup>1</sup>).

#### Критерии невключения

Дети из двоен, с врожденными пороками развития, наследственной патологией, родившиеся от женщин с вероятностью нарушений в системе гемостаза, с повторными случаями невынашивания в анамнезе, от женщин с анемией 2–3-й сте-

пени до и во время беременности, сахарным диабетом I и II типов, ожирением II и III степени.

#### Критерии исключения

Дети с внутриутробными инфекциями, гемолитической болезнью новорожденных.

#### Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Отбор новорожденных основывался на состоянии ребенка при рождении, включая наличие и тяжесть поражения нервной системы. Тяжесть течения заболевания определялась в соответствии с «классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных»<sup>2</sup> и критериями тяжести по Ю.И. Барашневу<sup>3</sup>. Параллельно проводился ретроспективный анализ материнской документации, включавшей обменные карты беременных, истории болезней в период пребывания в отделении патологии беременных и истории родов. На основании выделенных факторов риска развития гипоксически-ишемического поражения головного мозга 40 детей I группы определены в категорию угрожаемых по развитию отсроченной манифестации неврологической симптоматики. Помимо общеизвестных антенатальных предикторов (возраст, состояние здоровья, течение беременности и родов), особую значимость имели нарушения гемодинамики в системе «мать—плацента—плод».

#### Подбор участников в группы

Выборка участников исследования формировалась сплошным методом на основании состояния при рождении в соответствии с заданными критериями и перед родами на основании анализа материнских обменных карт. Таким образом, были сформированы следующие группы исследования: I группа — 64 ребенка без признаков поражения ЦНС в раннем неонатальном периоде, из них IA — контрольная группа ( $n = 24$ ), IB — угрожаемые по развитию неврологической патологии ( $n = 40$ ). II и III группу составили дети со среднетяжелым (II группа,  $n = 78$ ) и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (III группа,  $n = 42$ ).

#### Целевые показатели исследования

##### Основной показатель исследования

Исследование концентрации эритропоэтина в сыворотке крови артерии и вены пупови-

<sup>1</sup> Журба Л.Т., Мاستюкова Е.М. *Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни*. М.: Медицина, 1981. 272 с.

<sup>2</sup> Буркова А.С., Володин Н.Н., Журба Л.Т., Медведев М.И., Рогаткин С.О., Тимонина О.В. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (методические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины). *Вопросы практической педиатрии*. 2006; 1 (5): 38–70.

<sup>3</sup> Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. Изд. 2-е, доп. М.: Триада-Х; 2011. 670 с.

ны у обследуемых групп детей в зависимости от степени гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

### **Дополнительные показатели исследования**

Не предусмотрены.

### **Методы измерения целевых показателей**

Исследование концентрации эритропоэтина в сыворотке крови проводили набором реагентов для иммуноферментного определения концентрации эритропоэтина в сыворотке (плазме) крови «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ». Диапазон измерений 0–200 мМЕ/мл, чувствительность 0,5 мМЕ/мл.

В родильном зале сразу после рождения ребенка и пересечения пуповины, до рождения последа, в пробирку с прокоагуляционным гелем с материнского остатка пуповины набирали 1–3 мл пуповинной крови из артерии и вены пуповины раздельно в две пробирки. В последующем их отправляли в лабораторию, где центрифугировали в течение 10 минут при 1000–1500 об/мин, замораживали и впоследствии отправляли на анализ.

Метод определения концентрации эритропоэтина основан на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа.

### **Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)**

Для исключения искажающих факторов еще до начала исследования были исключены генетические, эндокринные и инфекционные причины перинатального поражения центральной нервной системы.

### **Статистические процедуры**

#### **Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### **Статистические методы**

Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ MS Excel 2019 (Microsoft, США), Statistica версии 12.5 (IBM, США), SPSS27.001. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ), поскольку не подчинялись нормальному закону распределения. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскала — Уоллиса для независимых выборок.

Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена ( $r$ ), уровень значимости коэффициента корреляции  $p \leq 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Формирование и характеристики групп исследования**

Обследовано 184 доношенных новорожденных со среднетяжелым (II группа,  $n = 78$ ) и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (III группа,  $n = 42$ ).

I группу составили 64 ребенка без признаков поражения ЦНС в раннем неонатальном периоде, среди которых, с учетом материнской документации, 40 новорожденных выделены в группу угрожаемых по развитию отсроченной манифестации неврологической патологии. В результате дети I группы в неонатальном периоде представлены двумя подгруппами: родившиеся у здоровых женщин без осложнений периода гестации и родов (IA — контрольная группа,  $n = 24$ ) и с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, осложненным течением беременности и родов (IB — угрожаемые по развитию неврологической патологии,  $n = 40$ ) (рис. 1).

### **Основные результаты исследования**

В группах обследуемых детей проведено определение уровня ЕРО в сыворотке крови артерии и вены пуповины в зависимости от тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга (табл. 1).

Установлено, что в I группе концентрация ЕРО в артерии и вене пуповины не превышает 30–50 мМЕ/мл, что соотносится с приведенными в литературе нормативными значениями для новорожденных детей в первые сутки жизни. Представляет интерес, что в течение последнего триместра удовлетворительно протекающей беременности нормоксемическая концентрация гормона ЕРО в плазме плода человека имеет широкий диапазон колебаний, от 10 до 50 мМЕ/мл [8].

Выявлено, что в условиях нормоксии концентрации ЕРО в венозной и артериальной пуповинной крови достоверно не различались, но имели корреляционную зависимость ( $r = +0,68$ ).

При анализе показателей внутри группы здоровых определялись некоторые колебания цифр между 1 А и 1 Б подгруппами (табл. 2).

При рассмотрении индивидуальных минимальных и максимальных значений ЕРО в артериальной и венозной пуповинной крови у новорожденных в подгруппе IA уровень колебался от 7,60 до 35,13 мМЕ/л, при этом максимальные

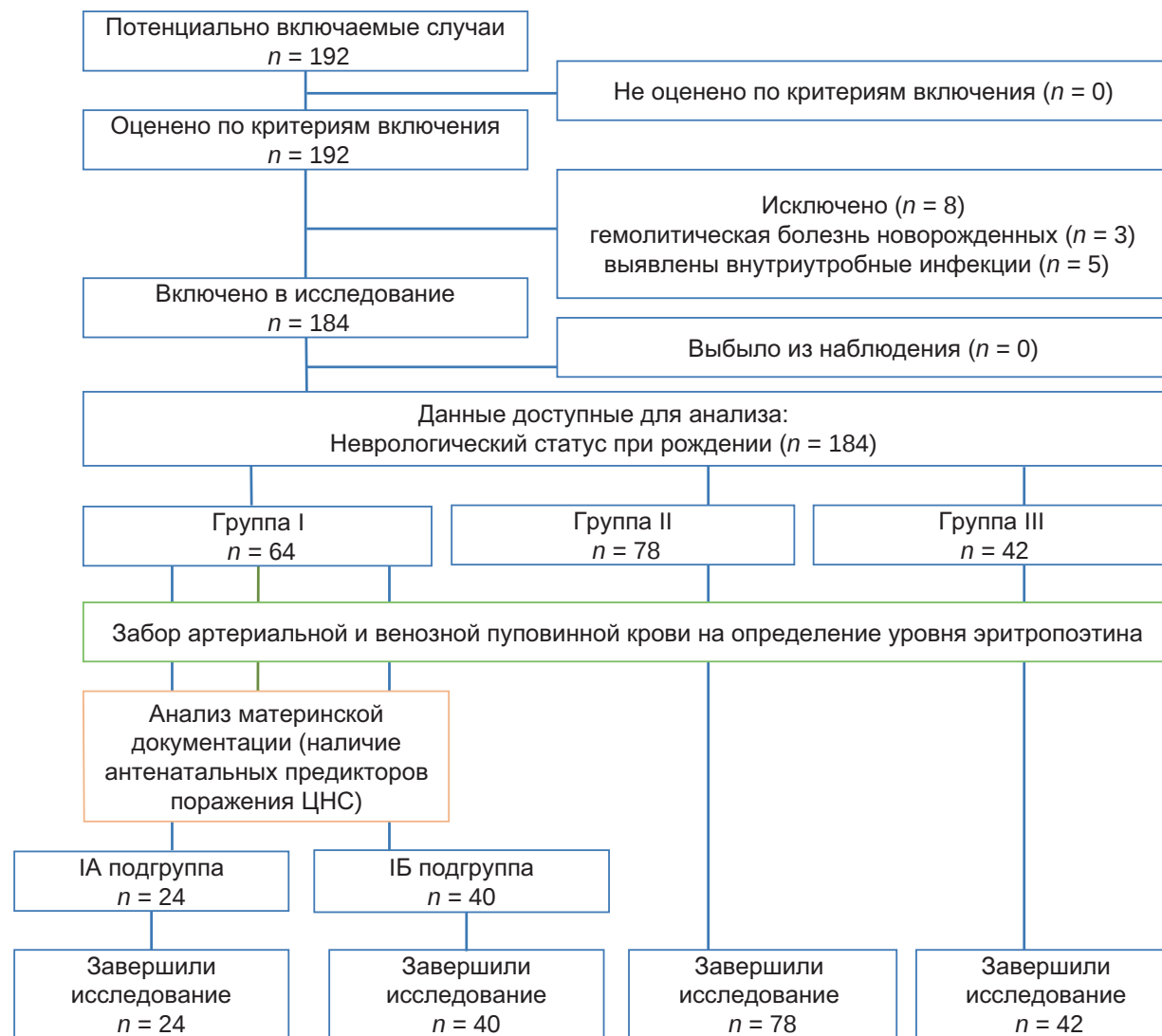


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.  
 Fig. 1. Study Schematic Diagram.

Таблица 1. Концентрация эритропоэтина в сыворотке крови детей с перинатальным поражением ЦНС гипоксически-ишемического генеза (Ме [Q1; Q3]) (мМЕ/мл)  
 Table 1. Serum erythropoietin concentration in children with perinatal CNS involvement of hypoxic-ischemic origin (Ме [Q1; Q3]) (mIU/ml)

| При рождении       | I группа,<br>n = 64     | II группа,<br>n = 78                      | III группа,<br>n = 42                                         |
|--------------------|-------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| В артерии пуповины | 28,67<br>[17,96; 34,24] | 54,80<br>[50,21; 62,73]<br>$P_I = 0,0001$ | 69,74<br>[61,96; 80,12]<br>$P_I = 0,0001$<br>$P_{II} = 0,009$ |
| В вене пуповины    | 27,87<br>[18,31; 33,01] | 60,73<br>[55,27; 69,01]<br>$P_I = 0,0001$ | 76,1<br>[68,20; 83,3]<br>$P_I = 0,0001$<br>$P_{II} = 0,001$   |

Примечание:  $P_I$  — статистически значимые различия с I группой;  $P_{II}$  — статистически значимые различия между II и III группами.

Note:  $P_I$  — statistically significant differences with group I;  $P_{II}$  — statistically significant differences between groups II and III.

Таблица 2. Концентрация эритропоэтина в сыворотке крови детей I группы (Me [Q1; Q3]) (мМЕ/мл)  
Table 2. Serum erythropoietin concentration in children of group I (Me [Q1; Q3]) (mIU/ml)

| При рождении       | IA подгруппа,<br>n = 24 | IB подгруппа,<br>n = 40  | p      |
|--------------------|-------------------------|--------------------------|--------|
| В артерии пуповины | 19,64<br>[14,87; 27,83] | 37,45*<br>[30,01; 42,39] | 0,0002 |
| В вене пуповины    | 23,76<br>[16,58; 28,89] | 39,01*<br>[30,09; 49,89] | 0,0003 |

Примечание: \* — статистически значимые различия.

Note: \* — statistically significant differences.

значения, превышавшие 30 мМЕ/мл, выявлены у 2 новорожденных, в связи с чем мы предполагаем, что полученные значения ЕРО принципиально не противоречили нормативным параметрам ряда отечественных и зарубежных авторов (5–30 мМЕ/мл) [1, 8].

Концентрации ЕРО выше 30 мМЕ/мл регистрировались только в IB подгруппе, в связи с чем, а также учитывая данные анамнеза, они были отнесены в группу угрожаемых. Представляет интерес, что наиболее высокие показатели ЕРО имели 14 новорожденных из IB подгруппы с отсроченной манифестацией неврологической симптоматики. Именно эти данные позволяют принять и понять, почему, по данным литературы, в течение последнего триместра нормальной беременности нормоксемическая концентрация гормона ЕРО в плазме плода человека может колебаться от 10 до 50 мМЕ/мл.

Во II и III группах новорожденных определялось статистически значимое повышение уровня ЕРО в артерии и вене пуповины по сравнению с таковым в группе контроля и между собой. Более того, уровень ЕРО в пупочной вене был выше, чем в артерии (рис. 2).

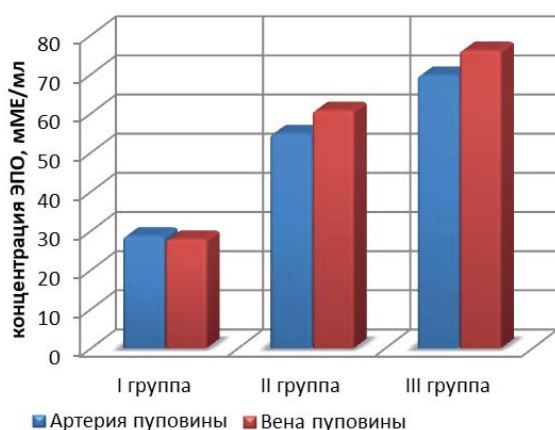


Рис. 2. Содержание эритропоэтина в сыворотке крови артерии и вены пуповины у обследуемого контингента новорожденных.

Fig. 2. Concentration of erythropoietin in the serum of the umbilical artery and vein in the studied sample of newborns.

При анализе индивидуальных показателей детей II и III групп, несмотря на достоверные групповые отличия, обращало на себя внимание то, что у 5 (11,9%) детей с крайне тяжелым поражением ЦНС показатели ЕРО были относительно низкими, приближаясь к уровню среднетяжелых детей или ниже (пределы колебаний ЕРО в артерии пуповины 36,4–62,6 мМЕ/мл; в вене, соответственно, 37,1–64,7 мМЕ/мл).

Во всех группах, особенно у новорожденных со средне- и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, коэффициент корреляции при сравнении ЕРО в артерии и вене пуповины приближался к 1, что свидетельствовало о средней и сильной связи между указанными параметрами ( $r = +0,68$ ;  $r = +0,85$ ;  $r = +0,77$ ).

### Дополнительные результаты исследования

Не получены.

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

Тяжесть церебральных нарушений определяется высоким уровнем эритропоэтина в артерии и вене пуповины, с превалированием в вене, в то же время снижение его уровня на фоне крайне тяжелого церебрального дефицита позволяет прогнозировать инвалидизирующую патологию.

#### Ограничения исследования

Небольшой объем выборки исследования и, соответственно, небольшая статистическая мощность. Необходимы дальнейшие клинические, экспериментальные и фармакологические исследования, посвященные углубленному изучению эритропоэтина не только с целью диагностики, но и в качестве лечебного препарата, основываясь на его ангиогенном, нейротрофическом и нейропротекторном эффектах.

#### Интерпретация результатов исследования

Известно, что по вене пуповины течет артериальная кровь, несущая кислород к органам плода. В свою очередь, по пупочным артериям течет

венозная кровь от плода к плаценте, содержащая продукты обмена веществ плода.

На протяжении ряда лет считается, что материнский эритропоэтин не проникает через плаценту в кровоток плода и плод самостоятельно вырабатывает ЕРО начиная с ранних сроков беременности [20, 21]. В то же время сама плацентарная ткань синтезирует ЕРО, что может быть причиной изменения его уровня в артерии и вене пуповины. В результате чего концентрация ЕРО может быть использована как индикатор тканевой гипоксии плода с ранних сроков беременности [22]. Чтобы оценить работу системы «плацента—плод» в физиологических условиях и при гипоксии, проведено определение уровня ЕРО в сыворотке крови артерии и вены пуповины в динамике неонатального периода.

Отмечено, что в группе здоровых уровень ЕРО в артериальной крови сходен с таковым в венозной или даже выше, что может указывать на компенсаторные возможности плода увеличивать выброс ЕРО перед родами для их адекватного течения, поскольку сами роды являются фактором стресса и адаптации в неонатальном периоде.

В группах новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга средней и тяжелой степени определяется статистически значимое повышение уровня ЕРО в артерии и вене пуповины по сравнению с таковым в группе контроля ( $p = 0,0001$  и  $p = 0,0006$  для II и III групп), причем уровень ЕРО в пупочной вене был выше, чем в артерии, что, вероятно, обусловлено плацентарной секрецией ЕРО в антенатальном периоде. Наблюдаемое заметное повышение уровня ЕРО плода во время тяжелой гипоксии происходит для того, чтобы защитить его мозг, сердце и другие жизненно важные органы от пагубных последствий тяжелой гипоксии.

При анализе индивидуальных значений ЕРО у 5 детей с крайне тяжелым поражением ЦНС определены относительно низкие концентрации, приближающиеся к уровню ЕРО у детей со средней степенью тяжести или ниже, что, вероятно, обусловлено истощением защитного резерва на фоне тяжелой и, видимо, более продолжительной антенатальной гипоксии-ишемии самого плода, не способного вырабатывать защитные факторы в должных концентрациях, в сочетании со снижением резервных возможностей плаценты [23].

Достоверные корреляционные связи разной силы определялись между значениями пульсационных индексов в правой и левой маточных, пуповинной, среднемозговой артериях и уровнями эритропоэтина в артериальной и венозной пуповинной крови. В группе здоровых как в артерии, так и в вене наибольшая сила связи определяется с пульсационный индекс правой маточной артерии, что подтверждает первостепенное влияние интенсивности кровотока в ней на состояние фето-плацентарного комплекса. Этот феномен асимметрии кровотока обусловлен тем, что у подавляющего большинства беременных обнаруживалось правостороннее и амбилатеральное расположение плаценты<sup>4,5</sup> [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение уровня в сыворотке крови артерии и вены пуповины эритропоэтина, рассматриваемого в качестве паттерна хронической внутриутробной гипоксии, выявило, что при нормоксии его уровень в крови артерии пуповины сходен с таковым в вене. Концентрация ЕРО в пуповинной крови повышается по мере нарастания гипоксии за счет продукции его самим плодом и плацентой.

Повышение уровня ЕРО в крови артерии и/или вене пуповины при отсутствии четкой неврологической симптоматики позволяет отнести данный контингент новорожденных к группе угрожаемых по развитию церебральной патологии и говорить о вероятности ее предотвращения на фоне повышения функции плаценты (уровень ЭПО в крови из вены пуповины) и высоких адаптивных возможностей самого плода.

Снижение уровня ЕРО в пуповинной крови требует сопоставления его с характером клинических проявлений и результатами нейровизуализации с целью выявления структурных дефектов головного мозга, что позволит характеризовать степень тяжести и прогноз церебрального дефицита и определить тактику проводимой терапии и реабилитационных мероприятий на последующих этапах наблюдения.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о диагностической и прогностической значимости колебаний уровня ЕРО в вене пуповины новорожденных разных групп с целью выявления гипоксически-ишемического пораже-

<sup>4</sup> Васильева В. В., Боташева Т. Л., Хлопонина А. В., Пелипенко И. Г., Шубитидзе М. Г. Исследование миграции плаценты в зависимости от центрo-периферических асимметрий функциональной системы «мать—плацента—плод». *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 1: 68.

<sup>5</sup> Палиева Н. В., Боташева Т. Л., Хлопонина А. В., Заводнов О. П., Железнякова Е. В., Ганиковская Ю. В. Влияние морфофункциональных асимметрий системы «мать—плацента—плод» на метаболический гомеостаз при беременности. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2018; 4 (231): 63–70.

ния ЦНС, определения его тяжести и прогноза инвалидизирующей патологии.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Локальным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону), протокол № 11/21 от 10.06.2021 г. От законных представителей всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

### COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No ethical review of the study protocol was conducted. The compliance of the study with ethical principles was confirmed by the Local Independent Ethics Committee of Rostov State Medical University, Russian Federation (29 Nakhichevsky lane, Rostov-on-Don, Russia), protocol No. 11/21 dated 10.06.2021. Free written informed consent to participate in the study was obtained from the legal representatives of all patients.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### FUNDING

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Terraneo L., Samaja M. Comparative Response of Brain to Chronic Hypoxia and Hyperoxia. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(9): 1914. DOI: 10.3390/ijms18091914
2. Катунцев В.П., Баранов М.В., Захаров С.Ю., Сухоставцева Т.В., Пучкова А.А., Ставровская Д.М. Адаптация к интервальной гипоксии: влияние на состояние эндотелиальной функции. *Физиология человека.* 2021; 47(3): 72–79. DOI: 10.31857/S0131164621030061
3. Bunn H.F. Erythropoietin. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(3): a011619. DOI: 10.1101/cshperspect.a011619
4. Oorschot D.E., Sizemore R.J., Amer A.R. Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1487. DOI: 10.3390/ijms21041487
5. Marti H.H. Erythropoietin and the hypoxic brain. *J. Exp. Biol.* 2004; 207(Pt 18): 3233–3242. DOI: 10.1242/jeb.01049
6. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Павлович С.В., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2018; 3(21): 41–53 DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13001
7. Vittori D.C., Chamorro M.E., Hernández Y.V., Maltaner R.E., Nesse A.B. Erythropoietin and derivatives: Potential beneficial effects on the brain. *J. Neurochem.* 2021; 158(5): 1032–1057. DOI: 10.1111/jnc
8. Teramo K.A., Klemetti M.M., Widness J.A. Robust increases in erythropoietin production by the hypoxic fetus is a response to protect the brain and other vital organs. *Pediatr. Res.* 2018; 84(6): 807–812. DOI: 10.1038/s41390-018-0054-4
9. Miljus N., Massih B., Weis M.A., Rison J.V., Bonnas C.B., Sillaber I., Ehrenreich H., Geurten B.R., Heinrich R. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems. *J. Neurochem.* 2017; 141(1): 63–74. DOI: 10.1111/jnc.13967
10. Juul S.E., Comstock B.A., Wadhawan R., Mayock D.E., Courtney S.E., Robinson T., Ahmad K.A., Bendel-Stenzel E., Baserga M., LaGamma E.F., Downey L.C., Rao R., Fahim N., Lampland A., Frantzi I.D., Khan J.Y., Weiss M., Gilmore M.M., Ohls R.K., Srinivasan N., Perez J.E., McKay V., Vu P.T., Lowe J., Kuban K., O'Shea T.M., Hartman A.L., Heagerty P.J.; PENUT Trial Consortium. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(3): 233–243. DOI: 10.1056/NEJMoa1907423
11. Song J., Wang Y., Xu F., Sun H., Zhang X., Xia L., Zhang S., Li K., Peng X., Li B., Zhang Y., Kang W., Wang X., Zhu C. Erythropoietin Improves Poor Outcomes in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage. *CNS Drugs.* 2021; 35(6): 681–690. DOI: 10.1007/s40263-021-00817-w
12. Blixt J., Gunnarson E., Wanecek M. Erythropoietin Attenuates the Brain Edema Response after Experimental Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma.* 2018; 35(4): 671–680. DOI: 10.1089/neu.2017.5015
13. Ostrowski D., Heinrich R. Alternative Erythropoietin Receptors in the Nervous System. *J. Clin. Med.* 2018; 7(2): 24. DOI: 10.3390/jcm7020024
14. Ananthan A., Balasubramanian H., Rao S., Patole S. Clinical Outcomes Related to the Gastrointestinal Trophic Effects of Erythropoietin in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv.*

- Nutr.* 2018; 9(3): 238–246. DOI: 10.1093/advances/nmy005
15. Diao M., Qu Y., Liu H., Ma Y., Lin X. Effect of carbamylated erythropoietin on neuronal apoptosis in fetal rats during intrauterine hypoxic-ischemic encephalopathy. *Biol. Res.* 2019; 52(1): 28. DOI: 10.1186/s40659-019-0234-7
  16. Fathi M., Tahamtan M., Kohlmeier K.A., Shabani M. Erythropoietin attenuates locomotor and cognitive impairments in male rats subjected to physical and psychological stress. *IBRO Neurosci. Rep.* 2022; 12: 303–308. DOI: 10.1016/j.ibneur.2022.04.006
  17. Li Y., Zhang J., Wang H., Zhu L., Zhang H., Ma Q., Liu X., Dong L., Lu G. Does erythropoietin affect the outcome and complication rates of patient with traumatic brain injury? A pooled-analysis. *Neurol. Sci.* 2022; 43(6): 3783–3793. DOI: 10.1007/s10072-022-05877-4
  18. Sesti L.F.C., Sbruzzi R.C., Polina E.R., Dos Santos Soares D., Crispim D., Canani L.H., Dos Santos K.G. Association of polymorphisms in the erythropoietin gene with diabetic retinopathy: a case-control study and systematic review with meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2022; 22(1): 250. DOI: 10.1186/s12886-022-02467-y
  19. Chang Y.L., Chao A.S., Peng H.H., Chang S.D., Chen K.J., Cheng P.J., Wang T.H. Placental erythropoietin expression is upregulated in growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery Doppler findings: a case-control study of monochorionic twins. *BMC Pregnancy. Childbirth.* 2018; 18(1): 321. DOI: 10.1186/s12884-018-1963-2
  20. Perrone S., Lembo C., Gironi F., Petrolini C., Catalucci T., Corbo G., Buonocore G., Gitto E., Esposito S.M.R. Erythropoietin as a Neuroprotective Drug for Newborn Infants: Ten Years after the First Use. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(4): 652. DOI: 10.3390/antiox11040652
  21. Bahr T.M., Ward D.M., Jia X., Ohls R.K., German K.R., Christensen R.D. Is the erythropoietin-erythroferone-hepcidin axis intact in human neonates? *Blood Cells Mol. Dis.* 2021; 88: 102536. DOI: 10.1016/j.bcmd.2021.102536
  22. Delaney K.M., Guillet R., Pressman E.K., Ganz T., Nemeth E., O'Brien K.O. Umbilical Cord Erythroferone Is Inversely Associated with Heparin, but Does Not Capture the Most Variability in Iron Status of Neonates Born to Teens Carrying Singletons and Women Carrying Multiples. *J. Nutr.* 2021; 151(9): 2590–2600. DOI: 10.1093/jn/nxab156
  23. Redline R.W. Placental pathology: Pathways leading to or associated with perinatal brain injury in experimental neurology, special issue: Placental mediated mechanisms of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 2022; 347: 113917. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113917
  24. Stanek J. Hypoxic patterns of placental injury: a review. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137(5): 706–720. DOI: 10.5858/arpa.2011-0645-RA

## REFERENCES

1. Terraneo L., Samaja M. Comparative Response of Brain to Chronic Hypoxia and Hyperoxia. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(9): 1914. DOI: 10.3390/ijms18091914
2. Katuntsev V.P., Baranov M.V., Zakharov S. Yu., Suchostavtseva T.V., Puchkova A.A., Stavrovskaya D.M. Adaptation to intermittent hypoxia: influence on the state of endothelial function. *Hum. Physiol.* 2021; 47(3): 72–79. DOI: 10.1134/S0362119721030063
3. Bunn H.F. Erythropoietin. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(3): a011619. DOI: 10.1101/cshperspect.a011619
4. Oorschot D.E., Sizemore R.J., Amer A.R. Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1487. DOI: 10.3390/ijms21041487
5. Marti H.H. Erythropoietin and the hypoxic brain. *J. Exp. Biol.* 2004; 207(Pt 18): 3233–3242. DOI: 10.1242/jeb.01049
6. Sharafutdinova D.R., Balashova E.N., Pavlovich S.V., Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Zubkov V.V., Degtyarev D.N. Efficiency of recombinant human erythropoietin in extremely and very low birth weight infants. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2018; 3(21): 41–53. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13001
7. Vittori D.C., Chamorro M.E., Hernández Y.V., Maltaneri R.E., Nesse A.B. Erythropoietin and derivatives: Potential beneficial effects on the brain. *J. Neurochem.* 2021; 158(5): 1032–1057. DOI: 10.1111/jnc
8. Teramo K.A., Klemetti M.M., Widness J.A. Robust increases in erythropoietin production by the hypoxic fetus is a response to protect the brain and other vital organs. *Pediatr. Res.* 2018; 84(6): 807–812. DOI: 10.1038/s41390-018-0054-4
9. Miljus N., Massih B., Weis M.A., Rison J.V., Bonnas C.B., Sillaber I., Ehrenreich H., Geurten B.R., Heinrich R. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems. *J. Neurochem.* 2017; 141(1): 63–74. DOI: 10.1111/jnc.13967
10. Juul S.E., Comstock B.A., Wadhawan R., Mayock D.E., Courtney S.E., Robinson T., Ahmad K.A., Bendel-Stenzel E., Baserga M., LaGamma E.F., Downey L.C., Rao R., Fahim N., Lampland A., Frantzli I.D., Khan J.Y., Weiss M., Gilmore M.M., Ohls R.K., Srinivasan N., Perez J.E., McKay V., Vu P.T., Lowe J., Kuban K., O'Shea T.M., Hartman A.L., Heagerty P.J.; PENUT Trial Consortium. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(3): 233–243. DOI: 10.1056/NEJMoa1907423
11. Song J., Wang Y., Xu F., Sun H., Zhang X., Xia L., Zhang S., Li K., Peng X., Li B., Zhang Y., Kang W., Wang X., Zhu C. Erythropoietin Improves Poor Out-

- comes in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage. *CNS Drugs*. 2021; 35(6): 681–690. DOI: 10.1007/s40263-021-00817-w
12. Blixt J., Gunnarson E., Wanecek M. Erythropoietin Attenuates the Brain Edema Response after Experimental Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma*. 2018; 35(4): 671–680. DOI: 10.1089/neu.2017.5015
  13. Ostrowski D., Heinrich R. Alternative Erythropoietin Receptors in the Nervous System. *J. Clin. Med.* 2018; 7(2): 24. DOI: 10.3390/jcm7020024
  14. Ananthan A., Balasubramanian H., Rao S., Patole S. Clinical Outcomes Related to the Gastrointestinal Trophic Effects of Erythropoietin in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. Nutr.* 2018; 9(3): 238–246. DOI: 10.1093/advances/nmy005
  15. Diao M., Qu Y., Liu H., Ma Y., Lin X. Effect of carbamylated erythropoietin on neuronal apoptosis in fetal rats during intrauterine hypoxic-ischemic encephalopathy. *Biol. Res.* 2019; 52(1): 28. DOI: 10.1186/s40659-019-0234-7
  16. Fathi M., Tahamtan M., Kohlmeier K.A., Shabani M. Erythropoietin attenuates locomotor and cognitive impairments in male rats subjected to physical and psychological stress. *IBRO Neurosci. Rep.* 2022; 12: 303–308. DOI: 10.1016/j.ibneur.2022.04.006
  17. Li Y., Zhang J., Wang H., Zhu L., Zhang H., Ma Q., Liu X., Dong L., Lu G. Does erythropoietin affect the outcome and complication rates of patient with traumatic brain injury? A pooled-analysis. *Neurol. Sci.* 2022; 43(6): 3783–3793. DOI: 10.1007/s10072-022-05877-4
  18. Sesti L.F.C., Sbruzzi R.C., Polina E.R., Dos Santos Soares D., Crispim D., Canani L.H., Dos Santos K.G. Association of polymorphisms in the erythropoietin gene with diabetic retinopathy: a case-control study and systematic review with meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2022; 22(1): 250. DOI: 10.1186/s12886-022-02467-y
  19. Chang Y.L., Chao A.S., Peng H.H., Chang S.D., Chen K.J., Cheng P.J., Wang T.H. Placental erythropoietin expression is upregulated in growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery Doppler findings: a case-control study of monochorionic twins. *BMC Pregnancy. Childbirth.* 2018; 18(1): 321. DOI: 10.1186/s12884-018-1963-2
  20. Perrone S., Lembo C., Gironi F., Petrolini C., Catalucci T., Corbo G., Buonocore G., Gitto E., Esposito S.M.R. Erythropoietin as a Neuroprotective Drug for Newborn Infants: Ten Years after the First Use. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(4): 652. DOI: 10.3390/antiox11040652
  21. Bahr T.M., Ward D.M., Jia X., Ohls R.K., German K.R., Christensen R.D. Is the erythropoietin-erythroferone-hepcidin axis intact in human neonates? *Blood Cells Mol. Dis.* 2021; 88: 102536. DOI: 10.1016/j.bcmd.2021.102536
  22. Delaney K.M., Guillet R., Pressman E.K., Ganz T., Nemeth E., O'Brien K.O. Umbilical Cord Erythroferone Is Inversely Associated with Heparin, but Does Not Capture the Most Variability in Iron Status of Neonates Born to Teens Carrying Singletons and Women Carrying Multiples. *J. Nutr.* 2021; 151(9): 2590–2600. DOI: 10.1093/jn/nxab156
  23. Redline R.W. Placental pathology: Pathways leading to or associated with perinatal brain injury in experimental neurology, special issue: Placental mediated mechanisms of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 2022; 347: 113917. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113917
  24. Stanek J. Hypoxic patterns of placental injury: a review. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137(5): 706–720. DOI: 10.5858/arpa.2011-0645-RA

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Бережанская С.Б.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Абдурагимов М.Х.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, интерпретация и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Berezhanskaya S.B.

Conceptualization — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

**Abduragimova M.K.**

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

---

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

---

**Бережанская Софья Борисовна** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

**Абдурагимова Марина Худавердиевна\*** — врач-педиатр педиатрического отделения № 2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Контактная информация: e-mail: marishka\_m90@mail.ru; тел.: +7 (928) 177-29-60;

пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

**Sofia B. Berezhanskaya** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

**Marina K. Abduragimova\*** — Pediatrician, Pediatric Department #2, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Contact information: e-mail: marishka\_m90@mail.ru; tel.: +7 (928) 177-29-60;

Nakhichevansky lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author