

Козырева Анастасия Александровна, студентка,
Уральский государственный медицинский университет
Kozyreva Anastasia Aleksandrovna, student,
Ural State Medical University

**ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ: МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ,
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ОТДАЛЁННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
PERINATAL HYPOXIA: MECHANISMS OF DAMAGE,
EARLY DIAGNOSIS AND DISTANT CONSEQUENCES**

Аннотация. Перинатальная гипоксия – частая причина неонатальной смертности и ДЦП. В обзоре рассмотрены механизмы (сосудистые, EMP2/HIF-1 α , лактатный челнок), биомаркеры (IMAR, лактат, тропонин I) и отдалённые исходы. Глубокая ацидемия повышает риск ДЦП. Даже субклинические формы влияют на кортикальные сети. Описаны половые различия и митохондриальная дисфункция.

Abstract. Perinatal hypoxia is a common cause of neonatal death and stroke. In the review, mechanisms (vascular, EMP2/HIF-1 α , lactic nozzle), biomarkers (IMAR, lactate, troponine I) and distant outcomes were considered. Deep acidemia increases the risk of CKD. Even subclinical forms affect the cortical networks. Sexual differences and mitochondrial dysfunction are described.

Ключевые слова: Перинатальная гипоксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, биомаркеры, половой диморфизм, митохондриальная дисфункция.

Keywords: Perinatal hypoxia, hyposal-ischemic encephalopathy, biomarkers, sexual dimorphism, mitochondrial dysfunction.

Введение

Перинатальная гипоксия – это состояние, при котором плод получает недостаточно кислорода для нормального роста и развития. Различают внутриутробную и интранатальную гипоксию, которые имеют разные причины, а, следовательно, и осложнения. Для прогнозирования последствий важен также характер гипоксии, острый или хронический.

Гипоксия плода остаётся значимой проблемой, так как встречается в 10% всех беременностей, является также причиной 40% перинатальных потерь. Кроме того, перинатальная гипоксия – наиболее частая причина мертворождений, гипоксически-ишемической энцефалопатии, ДЦП и неонатальной смертности [1].

В данном обзоре литературы обобщены статьи за последние 5-10 лет, рассмотрены причины, патофизиологические механизмы, диагностика, отдалённые последствия для разных органов и систем, половые различия, а также молекулярные основы повреждения.

1. Причины и патофизиологические механизмы гипоксии

Перинатальная гипоксия развивается как остро, так и хронически. Может иметь сосудистое, молекулярное или метаболическое происхождение. Рассмотрим некоторые механизмы, выявленные в экспериментальных и клинических исследованиях последних лет. Понимание механизмов необходимо для диагностики и выбора акушерской тактики.

Zhang L. et al. в исследовании (2025) на мышинной модели с помощью фотоакустической визуализации выявили две основные сосудистые причины острой гипоксии плода. При плацентарной гипоперфузии наблюдается одновременное снижение сатурации кислорода в мозге плода и в плаценте, что отражает глобальную дисфункцию в системе «мать–плацента–плод». При обструкции пуповины оксигенация снижается изолированно в мозге плода при нормальной сатурации плаценты, что указывает на локальную патологию пуповинных сосудов. Разграничение этих механизмов важно для выбора акушерской тактики [2].



В отличие от острой гипоксии, связанной с сосудистыми событиями, хроническая форма чаще обусловлена плацентарной недостаточностью, в развитии которой важную роль играет эпителиальный мембранный белок 2 (EMP2). На модели мышей с нокаутом гена *EMP2* показано, что дефицит данного гена нарушает неоангиогенез, изменяет сосудистую сеть плаценты и активирует окислительный стресс. Эти изменения сопровождаются повышением экспрессии HIF-1 α за счёт увеличения количества маточных НК-клеток. Применимость полученных данных к человеку подтверждена на плацентах при ЗВУР (задержке внутриутробного развития): в трофобластах выявлено снижение уровня EMP2. Кроме того, в экспериментах *in vitro* установлено, что EMP2 регулирует ангиогенез через модуляцию экспрессии HIF-1 α [3].

Помимо EMP2, существуют и другие молекулярные маркёры гипоксического повреждения трофобласта. В исследовании Knyazev E. et al. (2026) с помощью секвенирования малых РНК показано, что гены *EBI3* и *COL17A1*, а также микроРНК miR-27a-5p и miR-193b-5p стабильно активируются в тканях плацент при ранней преэклампсии и в клеточных моделях гипоксии. Примечательно, что нейрадапт – селективный ингибитор HIF-пролилгидроксилазы – точнее воспроизводит транскриптомные изменения, характерные для гипоксии трофобласта *in vivo*, чем традиционно используемый хлорид кобальта. Полученные данные расширяют представления о HIF-зависимых механизмах плацентарной гипоксии и предлагают новые биомаркёры для оценки тяжести гипоксического стресса в системе «мать–плацента–плод» [4].

Помимо структурных и молекулярных изменений, при хронической гипоксии активируются и метаболические компенсаторные механизмы.

Примером такого компенсаторного механизма служит метаболическое перепрограммирование плаценты при хронической гипоксемии. В исследовании Jones A.K. et al. (2021) на модели длительной гестационной гипоксемии у овец показано, что плацентарные ткани в ответ на гипоксию усиливают продукцию лактата из пирувата плода, а не из собственной глюкозы. Это достигается за счёт повышения экспрессии и активности лактатдегидрогеназы А (LDHA) и снижения экспрессии пируват-транспортёра MPC2. В отличие от классического гликолитического переключения, активации АМПК и генов гликолиза при этом не происходит. Формирующийся маточно-плацентарный лактатный челнок снабжает плод лактатом как альтернативным энергетическим субстратом, поддерживая окислительный метаболизм и рост в условиях дефицита кислорода [5].

Таким образом, острая и хроническая перинатальная гипоксия имеют различные механизмы: сосудистые (гипоперфузия, обструкция пуповины) и молекулярно-метаболические (EMP2/HIF-1 α , лактатный челнок), что определяет разные подходы к диагностике и акушерской тактике.

2. Ранняя диагностика и биомаркёры

Раннее выявление перинатальной гипоксии остаётся сложной задачей, особенно у недоношенных новорождённых. Маркёры, используемые традиционно являются надёжными, но часто указывают на необратимые повреждения, что делает актуальным поиск новых диагностических методик. В данном разделе рассмотрены современные биомаркёры, позволяющие оценить тяжесть гипоксии и прогнозировать ранние неонатальные исходы.

Одним из перспективных маркёров у недоношенных новорождённых является модифицированный ишемией альбумин (МИА). В ретроспективном исследовании van der Heide M. et al. (2024) на когорте из 65 недоношенных детей (гестационный возраст менее 30 недель и/или масса тела менее 1000 г) изучали взаимосвязь между отношением МИА/альбумин (IMAR) и оксигенацией тканей на первой неделе жизни. Установлена отрицательная корреляция IMAR со средними значениями сатурации кислородом и вариабельностью региональной сатурации кислорода в селезёнке, измеренной методом



ближней инфракрасной спектроскопии. У младенцев с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком значения IMAR были достоверно выше по сравнению с детьми без него. Таким образом, IMAR может служить чувствительным маркёром системной тканевой гипоксии у недоношенных детей ещё до развития необратимых клеточных повреждений [6].

У доношенных детей наиболее изученным и клинически значимым маркёром является лактат пуповинной крови. В исследовании Vadmus O.M. et al. (2024) на когорте из 160 доношенных детей изучена значимость уровня лактата в пуповинной крови для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов. Показано, что при концентрации лактата $>9,1$ ммоль/л предсказывалась оценка по шкале Апгар ниже 7 баллов на 5-й минуте с чувствительностью 76,5% и специфичностью 91,6%. Уровень лактата $>11,2$ ммоль/л позволял предполагать развитие гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) со 100% чувствительностью и специфичностью 88,4%. Таким образом, содержание лактата в пуповинной артериальной крови является надёжным маркёром для объективной оценки тяжести интранатальной асфиксии и прогнозирования ранних неонатальных исходов [7].

Прогностическая значимость маркёров повреждения миокарда в отношении смертности при ГИЭ была подтверждена в крупном ретроспективном исследовании Kutman et al. (2023), включавшем 195 доношенных новорождённых с ГИЭ. Уровни тропонина I, креатинкиназы-МВ (КФК-МВ) и инотропный индекс (суммарная доза дофамина, добутамина и адреналина) значимо различались в зависимости от стадии ГИЭ ($p < 0,01$). У детей, не выживших в неонатальном периоде, медианный уровень тропонина I был более чем вдвое выше по сравнению с выжившими (0,36 vs 0,16 нг/мл; $p = 0,006$), тогда как уровень КФК-МВ достоверно не различался. Инотропный индекс продемонстрировал высокую прогностическую точность в отношении летального исхода (площадь под ROC-кривой 0,93), а тропонин I – хорошую (площадь под ROC-кривой 0,81). Таким образом, тропонин I и инотропный индекс являются надёжными предикторами смертности при ГИЭ, тогда как КФК-МВ не обладает достаточной прогностической ценностью [8].

Подтверждением клинической значимости тропонина I служат результаты исследования, проведённые в больнице имени аятоллы Мусави, Иран (2020–2021), где изучен уровень сердечного тропонина I (сTnI) у 84 реанимированных новорождённых с перинатальной асфиксией. У детей, потребовавших расширенных реанимационных мероприятий, средний уровень сTnI был выше (38,65 пг/мл), чем у получивших только начальную реанимацию (18,60 пг/мл). Повышенный сTnI ассоциировался с низкими оценками по шкале Апгар на 5-й и 10-й минутах и выраженным дефицитом оснований ($BE < -12$ мэкв/л). Авторы заключают, что сTnI может служить маркёром тяжести повреждения миокарда при перинатальной асфиксии [9].

В отличие от рассмотренных выше маркёров повреждения, плацентарный VEGF-A не оправдал ожиданий как предиктор неврологических исходов. Gra M. et al. (2024) показали, что его экспрессия значительно повышена при задержке внутриутробного развития (ЗВУР), что отражает активацию компенсаторного ангиогенеза в ответ на хроническую гипоксию. Однако, несмотря на то что неврологические нарушения наблюдались у 58% детей с ЗВУР, корреляции между уровнем VEGF-A и этими нарушениями выявлено не было. Предполагается, что компенсаторные механизмы, обеспечивающие нейроразвитие в условиях гипоксии, не зависят от VEGF-A-опосредованного пути [10].

Таким образом, ключевыми биомаркёрами перинатальной гипоксии являются IMAR (у недоношенных), лактат пуповинной крови (пороги $>9,1$ и $>11,2$ ммоль/л), а также тропонин I и ЭКГ для оценки повреждения миокарда. VEGF-A, несмотря на повышение при ЗВУР, не коррелирует с неврологическими исходами.



3. Отдалённые последствия: нервная система

Неврологические исходы перинатальной гипоксии варьируют от субклинических изменений до тяжёлого органического поражения. В этом разделе рассмотрены долгосрочные последствия в зависимости от глубины ацидемии, эффективность терапевтической гипотермии и скрытые дефициты, не выявляемые стандартными шкалами.

Надёжным предиктором отдалённых неврологических исходов служит глубина неонатальной ацидемии. В исследовании Zaigham M. et al. (2025) с периодом наблюдения до 20 лет (35 931 новорождённый) ацидемия (pH <7,05) выявлена у 2,5% детей. Она ассоциировалась с повышенным риском ДЦП (относительный риск 4,35) и эпилепсии (относительный риск 1,71). При снижении pH ниже 6,95 риск ДЦП возрастал в 18,4 раза, эпилепсии – в 8,2 раза, умственной отсталости – в 4,2 раза. Пороговые значения pH 7,00–7,15 достоверной связи с исходами не показали. Таким образом, ключевым предиктором является глубокая ацидемия, а не умеренное снижение pH [11].

Ещё более тонкие изменения выявляются у детей, перенёсших асфиксию без клинически выраженной ГИЭ. König S. et al. (2025) с помощью ЭЭГ показали, что у таких детей в возрасте двух лет усилена связность в низкочастотных диапазонах (0,4–8 Гц) по сравнению со здоровыми, тогда как при лёгкой и умеренной ГИЭ связность ослаблена на всех частотах. В группе без ГИЭ также снижена фазово-амплитудная корреляция в альфа-диапазоне. Выявленные изменения не коррелировали с когнитивными показателями, что может указывать на отсроченный характер последствий. Таким образом, даже субклинические формы асфиксии ведут к устойчивой перестройке кортикальных сетей [12].

Эффективность терапевтической гипотермии при ГИЭ средней и тяжёлой степени оценивалась в исследовании Зубчевича и соавторов (2016). Среди 25 доношенных новорождённых смертность составила 16% (четверо детей погибли в первые два месяца). Среди выживших на первом обследовании нарушения выявлялись у большинства: коммуникативные нарушения – у 78,9%, крупной моторики – у 68,4%. Однако к возрасту 24–36 месяцев нормальные показатели коммуникации регистрировались уже у 64,3% детей, крупной моторики – у 64,3%, тогда как мелкая моторика оставалась нарушенной более чем у половины. Из 44% детей с неонатальными судорогами эпилепсия впоследствии развилась лишь у 8%. Авторы оценивают результаты гипотермии как обнадеживающие [13].

Ещё более положительные результаты получены при лёгкой степени ГИЭ. В исследовании Rao R. et al. (2019) у новорождённых с лёгкой ГИЭ, получивших терапевтическую гипотермию, повреждения головного мозга по данным МРТ выявлялись у 43,3% детей, но в большинстве случаев носили лёгкий характер. Сравнение с контрольной группой здоровых доношенных детей по шкале Бейли (BSID-III) не выявило статистически значимых различий по когнитивным, языковым и моторным показателям. Авторы приходят к выводу, что нейроразвитие детей с лёгкой ГИЭ, пролеченных терапевтической гипотермией, сопоставимо с таковым у здоровых доношенных новорождённых [14].

В отличие от результатов контролируемых исследований, реальная клиническая практика демонстрирует более широкий спектр неврологических исходов. В работе Шимченко Е.В. и Клещенко Е.И. (2022) на 145 новорождённых, наблюдавшихся до трёх лет, неврологический дефицит выявлен в 42,8% случаев с формированием нарушений психоречевого развития и ДЦП. У 57,2% детей отмечены функциональные расстройства нервной системы, проявляющиеся гиперактивностью и темповой задержкой речевого и моторного развития. У детей с неврологическим дефицитом преобладала задержка физического развития [15].

Дополняют эти данные результаты другого исследования тех же авторов, где акцент сделан на структуре психомоторных нарушений. Клещенко Е.И. и Шимченко Е.В. (2019) на 136 детях, перенёсших перинатальную гипоксию, проанализировали психомоторное развитие



в течение первых двух лет жизни с использованием шкалы CAT/CLAMS, а также оценили моторику у детей с ДЦП по GMFCS. Неврологический дефицит установлен у 55 детей (40,4%), у остальных – функциональные расстройства нервной системы. При функциональных расстройствах выявлена диссоциация речевого развития с познавательным и моторным; наибольшая задержка отмечена в формировании экспрессивной речи. У детей с органическим поражением ЦНС преобладают тяжёлые двигательные нарушения: ДЦП диагностирован у 89,1%, симптоматическая эпилепсия – у 61,2%. Наиболее тяжёлые формы с тетрапарезом и мультикистозной энцефаломалацией чаще встречались у доношенных детей [16].

Помимо частоты исходов, важно учитывать, что стандартные шкалы недооценивают изолированные нарушения. Согласно мета-анализу Lin et al. (2026), обобщившему 11 исследований с 1466 новорождёнными с ГИЭ средней и тяжёлой степени, комбинированная конечная точка (смертность + тяжёлая инвалидность) при терапевтической гипотермии достигает 39,2%. При этом среди пациентов без формальных критериев «тяжёлой инвалидности» выявлены задержка рецептивной речи у 18%, экспрессивной речи у 22% и нарушения рабочей памяти у 15%. Авторы подчёркивают, что рутинная нейрооценка недостаточно чувствительна для выявления изолированных когнитивных и речевых дефицитов, а период наблюдения более 18 месяцев выявляет более высокую частоту инвалидизации (42,3% против 36,8%) [17].

Неврологические исходы перинатальной гипоксии зависят от глубины ацидемии (pH <6,95 – критический порог). Субклинические формы асфиксии ведут к перестройке кортикальных сетей. Терапевтическая гипотермия эффективна, но в реальной практике неврологический дефицит достигает 42,8%. Стандартные шкалы недооценивают изолированные речевые и когнитивные нарушения.

4. Отдалённые последствия: сердце, лёгкие и другие органы

Перинатальная гипоксия оказывает системное действие, поражая не только мозг, но и другие органы. Ниже рассмотрены долгосрочные изменения со стороны лёгких, сердца, сосудов, кишечника и эритроцитов.

Одним из примеров системного действия гипоксии являются долгосрочные изменения лёгочного кровообращения. На мышинной модели Peyter A.-C. et al. (2024) показали, что перинатальная гипоксия приводит к полдозависимым изменениям во взрослом возрасте. У самцов повышается лёгочное сосудистое сопротивление и увеличивается количество сосудов диаметром 25-75 мкм. У самок преобладает эндотелиальная дисфункция: снижение ацетилхолин-индуцированной релаксации лёгочной артерии и повышенная чувствительность к острой гипоксии. У обоих полов наблюдается гипертрофия правого желудочка, но у самцов она проявляется раньше. Ингаляционный оксид азота, применённый одновременно с гипоксией, предотвращал негативные изменения у самок [18].

Сердечно-сосудистая система также подвергается долгосрочному программирующему влиянию гипоксии. В исследовании Paz A.A. et al. (2024) на модели морских свинок показано, что гипоксия во второй половине беременности приводит у годовалых самок к ремоделированию сердца: увеличению площади просвета левого желудочка и повышению сократительной способности миокарда. Со стороны сосудов наблюдается утолщение стенки аорты, повышение сократительной активности и снижение эндотелийзависимой вазодилатации. Эти изменения сопровождаются усилением окислительного стресса, отложением коллагена в правом желудочке и активацией воспалительных медиаторов. Авторы подчёркивают необходимость полдозависимых подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у потомства [19].

Подтверждением программирующего влияния гипоксии на сердечно-сосудистую систему служат данные о преэклампсии. В исследовании Ковтун О.П. и Цывьян П.Б. (2020)



показано, что у женщин с преэклампсией и их новорождённых выявлено повышение маркёров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, метаболиты NO) и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-10), а также гомоцистеина. Отмечена сильная корреляция уровней этих агентов в материнской и пуповинной крови. Преэклампсия рассматривается как фактор эпигенетического программирования, который через формирование провоспалительного фенотипа и окислительного стресса у плода инициирует каскад событий, ведущих к преждевременному старению сердечно-сосудистой системы [20].

Не только сердечно-сосудистая система, но и желудочно-кишечный тракт подвержен повреждающему действию гипоксии. В исследовании Wen J. et al. (2025) на мышцах показано, что неонатальная гипоксия вызывает в подвздошной и толстой кишке дезорганизацию эпителия и крипт, увеличение числа бокаловидных клеток, повреждение плотных контактов (снижение экспрессии ZO-1), макрофагальную инфильтрацию и рост провоспалительных цитокинов. Транскрипционный анализ выявил подавление генов антимикробных пептидов, ионных транспортёров, муцинов и энтероэндокринных регуляторов [21].

Системный характер гипоксического повреждения подтверждается изменениями на клеточном уровне – в частности, со стороны эритроцитов. Перепелица С.А. и соавторы (2017) установили, что перинатальная гипоксия вызывает нарушения морфологии и наноструктуры мембран эритроцитов: изменяются параметры фосфолипидного бислоя, спектринового матрикса и мембранных белков. Эти изменения рассматриваются как компенсаторный ответ, направленный на увеличение площади газообмена, причём они сохраняются за пределами раннего неонатального периода [22].

Таким образом, перинатальная гипоксия вызывает системные изменения: полозависимую лёгочную патологию, ремоделирование сердца и сосудов, кишечную дисфункцию и стойкие нарушения мембран эритроцитов.

5. Половые различия

Исходы перинатальной гипоксии существенно различаются в зависимости от пола. Ниже рассмотрены молекулярные, клеточные и поведенческие механизмы, лежащие в основе полового диморфизма.

Половой диморфизм исходов перинатальной гипоксии во многом определяется различиями в воспалительном ответе мозга. В исследовании Di Martino E. и соавторов (2024) на мышинной модели неонатальной гипоксии-ишемии изучена временная динамика транскриптомных изменений в микроглии и инфильтрирующих макрофагах гиппокампа. Показано, что макрофаги, проникающие в зону повреждения, демонстрируют выраженную активацию генов, связанных с воспалением, липидным обменом и сенсомными путями, тогда как у резидентной микроглии выявлен половой диморфизм генной экспрессии: возвращение к контрольному профилю наблюдалось у самцов, но не у самок. Авторы подчёркивают, что полозависимая регуляция метаболических и воспалительных процессов в клетках микроглии может определять различия в исходах неонатальной гипоксии-ишемии и должна учитываться при разработке терапевтических стратегий [23].

Ещё один пример полового диморфизма демонстрируют эпигенетические механизмы. В исследовании Nätt D. et al. (2017) на мышцах показано, что перинатальная недостаточность питания (низкобелковая диета матери) приводит к полозависимым изменениям. Тревожно-депрессивное поведение в ответ на стресс наблюдалось только у самцов. Гены раннего ответа семейства Egr активировались у обоих полов, тогда как ген рецептора нейропептида Y1 (Npy1r) подвергался полоспецифическому эпигенетическому репрограммированию. Таким образом, неблагоприятные перинатальные факторы могут приводить к разным исходам у самцов и самок за счёт полозависимой регуляции эффекторных генов [24].



Поведенческие различия дополняются данными о сенсомоторном развитии. В исследовании Федотовой Н.Н. и соавторов (2025) на крысах показано, что перинатальная гипоксия по-разному влияет на физическое и сенсомоторное развитие самцов и самок. У самок отмечается замедление набора массы тела и задержка формирования рефлекса «избегание обрыва», а также более низкие результаты в тесте на мышечную силу и удержание на вращающемся цилиндре. У самцов фиксируется замедление формирования рефлекса «переворачивание на плоскости» [25].

Таким образом, половой диморфизм при перинатальной гипоксии проявляется на разных уровнях: воспалительном (разная динамика микроглии у самцов и самок), эпигенетическом (полоспецифическое репрограммирование Npy1r) и поведенческом (различия в сенсомоторном развитии). Эти данные обосновывают необходимость учёта пола при разработке терапевтических стратегий.

6. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения

В основе системных последствий перинатальной гипоксии – нарушения на молекулярном и клеточном уровнях. В данном разделе рассмотрены ключевые механизмы: митохондриальная дисфункция, микроглиальная активация с дефицитом миелинизации, окислительный стресс, а также роль матриксных металлопротеиназ.

Митохондрии выступают центральным звеном в реализации повреждающего действия гипоксии, причём характер митохондриальных изменений прямо зависит от типа гипоксического воздействия. В работе Уразова М.Д. и соавторов (2020) на мышинной модели показано, что при острой гипоксии базальная скорость потребления кислорода снижается вдвое, а окислительное фосфорилирование угнетается в 5,1 раза с одновременной компенсаторной активацией II дыхательного комплекса. При хронической пренатальной гипоксии, напротив, наблюдается рост интенсивности митохондриального дыхания. В отдалённом периоде у животных, перенёвших хроническую гипоксию, отмечаются изменения пространственного поиска, тенденция к снижению долговременной памяти и склонность к увеличению массы тела, что согласуется с метаболическими и когнитивными последствиями пренатального гипоксического стресса [26].

Важным звеном, связывающим гипоксию с нарушением нейроразвития, является дефицит прогестерона. В исследовании Yan Y. et al. (2026) на модели хронической гипоксии показано, что подавление синтеза плацентарных стероидов снижает уровень прогестерона в крови и мозге плода, активирует микроглию, прерывает дифференцировку олигодендроцитов и вызывает дефицит миелинизации с последующими когнитивными нарушениями [27].

Ещё одним механизмом, опосредующим сосудистые нарушения, является активация NADPH-оксидазы. В исследовании Шатеевой В.С. и соавторов (2024) на крысах показано, что двухчасовая нормобарическая гипоксия (8% O₂) на второй день жизни не изменяла содержание белков NOX и супероксиддисмутаза в артериальной ткани, однако усиливала проконстрикторное действие АФК при стимуляции рецепторов тромбоксана A₂. При этом вклад NOX-зависимых АФК в сократительный ответ на активацию α₁-адренорецепторов оставался неизменным. Таким образом, неонатальная гипоксия программирует редокс-зависимую регуляцию сокращения системных артерий, что может служить фактором риска сердечно-сосудистых нарушений в последующей жизни [28].

Провоспалительные и окислительные изменения при гипоксии усугубляются митохондриальной дисфункцией. В исследовании Chen R. et al. (2025) на модели хронической перинатальной гипоксии у мышей с врождённым пороком сердца показано, что гипоксия вызывает выброс провоспалительных цитокинов клетками эндотелия и окислительный стресс, что приводит к снижению экспрессии SOD2, ERβ и SYP в нейронах миндалина, а также к митохондриальной дисфункции и эпигенетическим изменениям [29].



Отсроченные структурные последствия гипоксии проявляются в избирательной дегенерации кортикоспинальной системы. В исследовании Отеллиной В.А. и соавторов (2016) на модели острой перинатальной гипоксии показано, что гипоксия вызывает гибель нейронов V слоя неокортекса, уменьшение площади их тел вдвое и двукратное снижение плотности синаптозина в глубоких слоях, а также задержку синаптогенеза. Авторы рассматривают эти изменения как новое патогенетическое звено постгипоксической энцефалопатии [30].

Дополнительным механизмом, объясняющим преждевременные роды при гипоксии, является активация протеолиза. В исследовании Кореновского Ю.В. и Удут В.В. (2019) на кроликах показано, что острая гипоксия на поздних сроках беременности вызывает дисбаланс системы матриксных металлопротеиназ: уровень ММП-1 в амниотической жидкости возрастает на 81,4%, а соотношение ММП-1 к ТИМП-1 повышается до 1,1. Это указывает на активацию протеолиза – один из механизмов преждевременных родов, ассоциированных с гипоксией плода [31].

Ключевыми механизмами повреждения выступают митохондриальная дисфункция, дефицит прогестерона с нарушением миелинизации, NOX-зависимый окислительный стресс, дегенерация кортикоспинальной системы и активация протеолиза.

7. Генетическая предрасположенность и ограничения экстраполяции

Исходы перинатальной гипоксии могут модифицироваться генетическими полиморфизмами. При этом перенос результатов с животных на человека требует осторожности из-за выявляемых межвидовых различий в адаптивных реакциях.

Примером генетической модификации исходов служат полиморфизмы гена HIF1A. В исследовании Strauss E. et al. (2023) на 334 недоношенных детях (гестационный возраст ≤ 32 недель) показано, что аллель HIF1A rs11549465T выступает протективным фактором в отношении некротизирующего энтероколита, но одновременно повышает риск диффузного повреждения белого вещества у детей, перенёвших гипоксию и длительную кислородную терапию. Аллель HIF1A rs11549467A ассоциирован со снижением риска респираторного дистресс-синдрома. Значимых ассоциаций с полиморфизмами VEGFA не выявлено. Полученные данные указывают на двойственную роль HIF1A-зависимых путей в патогенезе осложнений недоношенности [32].

Важным напоминанием о пределах экстраполяции данных с животных на человека служат межвидовые различия в экспрессии бисфосфоглицератмутаза (BPGM) – фермента, регулирующего сродство гемоглобина к кислороду. В исследовании Stroganova S. et al. (2024) показано, что на мышинной модели гестационная гипоксия повышает экспрессию BPGM в трофобласте и увеличивает сродство гемоглобина к кислороду. Напротив, в плацентах человека при задержке роста плода (ЗРП) наблюдается снижение экспрессии BPGM и падение уровня его продукта – 2,3-бисфосфоглицерата – в пуповинной сыворотке. Это расхождение подчёркивает ограничения экстраполяции доклинических данных на клиническую практику [33].

Таким образом, генетические полиморфизмы (в частности, HIF1A) могут модулировать риски осложнений у недоношенных, однако требуют дальнейшего изучения. Кроме того, выявленные межвидовые различия в экспрессии BPGM демонстрируют, что экстраполяция результатов, полученных на животных моделях, на клиническую практику должна проводиться с осторожностью.

8. Заключение

Перинатальная гипоксия остаётся одной из ведущих причин неонатальной заболеваемости и смертности, а её последствия прослеживаются на протяжении всего периода раннего детства и во взрослом возрасте. В данном обзоре обобщены современные данные о причинах, механизмах, диагностике и отдалённых исходах этого состояния.



Острая и хроническая перинатальная гипоксия различаются по сосудистым, молекулярным и метаболическим механизмам. Выделение двух типов сосудистых причин острой гипоксии – плацентарной гипоперфузии и обструкции пуповины – важно для акушерской тактики. Хроническая гипоксия чаще связана с плацентарной недостаточностью, в развитии которой ключевую роль играют EMP2, HIF-1 α и NK-клетки, а также компенсаторный маточно-плацентарный лактатный челнок.

Современная диагностика располагает набором биомаркёров: IMAR у недоношенных, лактат пуповинной крови с пороговыми значениями >9,1 и >11,2 ммоль/л, тропонин I и ЭКГ для оценки повреждения миокарда. При этом VEGF-A, несмотря на повышение при ЗВУР, не коррелирует с неврологическими исходами.

Неврологические исходы варьируют от субклинических изменений кортикальной активности до тяжёлого органического поражения с ДЦП и эпилепсией. Ключевым предиктором тяжёлых исходов служит глубокая ацидемия (рН <6,95). Терапевтическая гипотермия улучшает прогноз, особенно при лёгкой степени ГИЭ, однако в реальной клинической практике частота неврологического дефицита достигает 42,8%. Важно, что стандартные шкалы недооценивают изолированные речевые и когнитивные нарушения, что требует длительного катамнестического наблюдения.

Перинатальная гипоксия оказывает системное повреждающее действие: вызывает полозависимую лёгочную сосудистую патологию, ремоделирование сердца и сосудов, эпигенетическое программирование ускоренного старения при преэклампсии, кишечную дисфункцию и стойкие изменения мембран эритроцитов.

Половой диморфизм проявляется на воспалительном, эпигенетическом и поведенческом уровнях, что требует учёта пола при разработке терапевтических стратегий.

Основными молекулярными механизмами повреждения являются митохондриальная дисфункция (разнонаправленная при острой и хронической гипоксии), дефицит прогестерона с нарушением миелинизации, NOX-зависимый окислительный стресс, дегенерация кортикоспинальной системы и активация протеолиза.

Генетические полиморфизмы (HIF1A) могут модулировать риски осложнений, однако межвидовые различия (например, по BPGM) требуют осторожной экстраполяции данных с животных на человека.

Таким образом, перинатальная гипоксия представляет собой многофакторное повреждение, реализующееся на системном, клеточном и молекулярном уровнях. Понимание этих механизмов необходимо для разработки эффективных стратегий нейропротекции, ранней реабилитации и длительного наблюдения детей, перенёсших внутриутробную или интранатальную гипоксию.

Список литературы:

1. Гипоксия плода: клинические рекомендации 2023 [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Краснодарского края. – Режим доступа: https://minzdrav.krasnodar.ru/upload/iblock/8e9/jaxe1iah2oe3n3mp6m56jojtxv0udyxe/KR_gipoksiyaploda.pdf.

2. Zhang L., Zhou M., Ouyang Q., Meng F., Yuan Z., Chen M., Weng Z., Zhang J. Early identification of umbilical blood flow restriction and maternal placental hypoperfusion with photoacoustic imaging // Photoacoustics. – 2026. – Vol. 48. – Article number 100803. – DOI: 10.1016/j.pacs.2026.100803. – PMID: 41640461. – PMCID: PMC12865626.

3. Williams S.J., Chu A., Jefferson W.N., Casero D., Sudhakar D., Khurana N., Hogg K.P., Ariyasomayajula S., Patel P., Sullivan P., Padilla-Banks E., Mohandessi S., Janzen K., Vadhera M. Epithelial membrane protein 2 (EMP2) deficiency alters placental angiogenesis, mimicking features



of human placental insufficiency // *Journal of Pathology*. – 2017. – Vol. 242, No. 2. – P. 246–259. – DOI: 10.1002/path.4893. – PMID: 28295343. – PMCID: PMC5444952.

4. Князев Е., Кулагин Т., Антипенко И., Тоневитский А. scRNA-seq преэкламптических трофобластов выявила EBI3, COL17A1, miR-27a-5p и miR-193b-5p в качестве маркеров гипоксии: подтверждение того, что «Нейрапт» является более эффективным аналогом хлорида кобальта // *Placenta*. – 2026. – Vol. 176. – P. 1–12. – DOI: 10.1016/j.placenta.2026.02.005. – PMID: 41666506.

5. Джонс А.К., Розанс П.Дж., Браун Л.Д., Лорка Р.А., Джулиан К.Г., Мур Л.Г., Лаймэнд С.У., Весоловски С.Р. Маточно-плацентарный обмен питательными веществами и доказательства метаболического перепрограммирования при длительной гипоксемии // *Physiological Reports*. – 2021. – Vol. 9, No. 18. – Article number e15033. – DOI: 10.14814/phy2.15033. – PMID: 34558219. – PMCID: PMC8461030.

6. Ван дер Хайде М., Мюллер Кобальд А. С., Куртс-Стейн К. К. Р., Хюльзебос К. В., Хюльшер Дж. Б. Ф., Итон С., Орфорд М., Бос А. Ф., Куртс Дж., Кой Э. М. В. Модифицированный альбумин как маркер гипоксии у недоношенных детей в первую неделю после рождения // *Early Human Development*. – 2024. – Vol. 189. – Article number 105927. – DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105927. – PMID: 38183863.

7. Бадмус О. М., Аденайя О. Р., Адеринвале О. А., Эвуосо Б. О., Аволаджа Б. С., Аде-Оноджоби А. О. Лактат в пуповинной артериальной крови как прогностический фактор раннего неонатального исхода и оценка внутриутробной асфиксии // *Journal of Taibah University Medical Sciences*. – 2024. – Vol. 19, No. 5. – P. 911–918. – DOI: 10.1016/j.jtumed.2024.08.027. – PMID: 39319035. – PMCID: PMC11417525.

8. Kanmaz Kutman H. G. Тропонин I, креатинкиназа-МВ и интропный индекс при гипоксически-ишемической энцефалопатии и связанной с ней детской смертности / H. G. Kanmaz Kutman, G. Kadioğlu Şimşek, B. Ceran [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2023. – Vol. 23, no. 1. – P. 511. – DOI 10.1186/s12887-023-04311-8. – PMID 37845609. – PMCID PMC10578001.

9. Marzban A., Jafari N., Zareakbari M. Serum cardiac troponin I levels in neonates with perinatal asphyxia: a cross-sectional study [Электронный ресурс] // *Iranian Journal of Neonatology*. – 2024. – DOI: 10.22038/ijn.2024.75040.2447. – Режим доступа: <https://doi.org/10.22038/ijn.2024.75040.2447>

10. Гра М., Поляк Л., Старчевич М., Станоевич М., Вукоевич К., Сарага-Бабич М., Салихагич А. К. Может ли экспрессия плацентарного белка VEGF-A предсказать ранний неврологический исход у новорожденных при осложненной беременности с задержкой внутриутробного развития? // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2024. – Vol. 52, No. 7. – P. 783–792. – DOI: 10.1515/jpm-2024-0138. – PMID: 39028860.

11. Зайгам М., Келлен К., Сундберг Т. М., Улофссон П. Долгосрочные последствия неонатальной ацидемии // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2025. – Vol. 233, No. 3. – P. 195.e1–195.e11. – DOI: 10.1016/j.ajog.2025.02.028. – PMID: 39983887.

12. Кёниг С., Туискула А., Метсаранта М., Стьерна С., Сауре Э., Хаатая Л., Ванхатало С., Токарев А. Влияние перинатальной асфиксии на активность коры головного мозга у детей в возрасте двух лет // *NeuroImage: Clinical*. – 2026. – Vol. 49. – Article number 103933. – DOI: 10.1016/j.nicl.2025.103933. – PMID: 41496385. – PMCID: PMC12811685.

13. Зубчевич С., Хельич С., Катибушич Ф., Узичанин С., Садикович М., Крждалич Б. Наблюдение за развитием нервной системы после терапевтической гипотермии при перинатальной асфиксии // *Medical Archives*. – 2015. – Vol. 69, No. 6. – P. 362–366. – DOI: 10.5455/medarh.2015.69.362-366. – PMID: 26843725. – PMCID: PMC4720461.

14. Рао Р., Триведи С., Дистлер А., Ляо С., Весулис З., Смайзер К., Матур А. М. Последствия для развития нервной системы у новорожденных с легкой гипоксически-



ишемической энцефалопатией, которых лечили терапевтической гипотермией // *American Journal of Perinatology*. – 2019. – Vol. 36, No. 13. – P. 1337–1343. – DOI: 10.1055/s-0038-1676973. – PMID: 30609430. – PMCID: PMC6609494.

15. Шимченко Е. В., Клещенко Е. И. Особенности физического развития у детей с различными исходами перинатального гипоксического поражения головного мозга // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2022. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-fizicheskogo-razvitiya-u-detey-s-razlichnymi-ishodami-perinatalnogo-gipoksicheskogo-porazheniya-golovnoy-mozga> (дата обращения: 13.04.2026).

16. Клещенко Е. И., Шимченко Е. В. Особенности психомоторного развития детей с различными исходами перинатального гипоксического поражения головного мозга // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 48–54. – DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-3-48-54.

17. Lin Y., Hu L., Xie L., Wei Z. Whole-body vs. selective head cooling and target temperature strategies for neonatal HIE: a meta-analysis of long-term outcomes // *Frontiers in Pediatrics*. – 2026. – Vol. 14. – Article number 1758783. – DOI: 10.3389/fped.2026.1758783.

18. Пейтер А. С., Мюлеталер В., Толса Дж. Ф. Долгосрочные негативные последствия перинатальной гипоксии для легочного кровообращения у взрослых особей различаются в зависимости от пола в мышинной модели // *Physiological Research*. – 2024. – Vol. 73, No. S2. – P. S541–S556. – DOI: 10.33549/physiolres.935481. – PMID: 39589302. – PMCID: PMC11627267.

19. Пас А. А., Хименес Т. А., Ибарра-Гонсалес Х., Астудильо-Майя С., Беньальдо Ф. А., Фигероа Э. Г., Льянос А. Х., Гонсалес-Кандиа А., Эррера Э. А. Гипоксия во время беременности вызывает долгосрочную сердечно-сосудистую дисфункцию у самок морских свинок // *Life Sciences*. – 2025. – Vol. 361. – Article number 123282. – DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123282. – PMID: 39615619.

20. Ковтун О. П., Цывьян П. Б. Развитие источников ускоренного старения сердечно-сосудистой системы // *BIO Web of Conferences*. – 2020. – Vol. 22. – Article number 01002. – DOI: 10.1051/bioconf/20202201002.

21. Wen J., Wu Y., Zhang F., et al. Неонатальная гипоксия приводит к нарушению функции кишечника и изменениям в составе и метаболизме микробиоты // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15. – Article number 15285. – DOI: 10.1038/s41598-025-00041-2.

22. Perepelitsa S., Sergunova V., Gudkova O. The effect of perinatal hypoxia on red blood cell morphology in newborns // *General Reanimatology*. – 2017. – Vol. 13. – P. 14–23. – DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-14-23.

23. Ди Мартино Э., Амбикан А., Рамскольд Д., Умекава Т., Гиатреллис С., Вакондио Д., Ромеро А. Л., Галан М. Г., Сандберг Р., Оден У., Лаушке В. М., Неоги У., Бломгрэн К., Келе Дж. Воспалительная, метаболическая и зависящая от пола динамика регуляции генов микроглии и макрофагов в гиппокампе новорожденных после гипоксии-ишемии // *iScience*. – 2024. – Vol. 27, No. 4. – Article number 109346. – DOI: 10.1016/j.isci.2024.109346. – PMID: 38500830. – PMCID: PMC10945260.

24. Нетт Д., Барчиеси Р., Мурад Дж., Фенг Дж., Нестлер Э. Дж., Шампань Ф. А., Торселл А. Перинатальная недостаточность питания приводит к поведенческим реакциям с половым диморфизмом и связанным с ними эпигенетическим изменениям в мозге мышей // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – Article number 11082. – DOI: 10.1038/s41598-017-10803-2. – PMID: 28894112. – PMCID: PMC5593991.

25. Федотова Н. Н., Гуленко О. Н., Леонов В. В., Лукенюк Е. В. Исследование влияния перинатальной гипоксии на физическое и сенсомоторное развитие крысят [Электронный ресурс] // *Современные вопросы биомедицины*. – 2025. – № 1. –



URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-vliyaniya-perinatalnoy-gipoksii-na-fizicheskoe-i-sensomotornoe-razvitie-krysyat> (дата обращения: 13.04.2026).

26. Уразов М. Д., Астраханова Т. А., Усенко А. В., Мищенко Т. А., Щелчкова Н. А., Ведунова М. В., Митрошина Е. В. Новые аспекты адаптации центральной нервной системы к пренатальной гипоксии [Электронный ресурс] // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10, № 4. – URL: <https://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2018/4/1476/html> (дата обращения: 18.05.2026).

27. Yan Y., Liu G., Cui Y., Li C., Chen H., Zhu Z. Эндогенный дефицит прогестерона нарушает развитие неонатального мозга через микроглиальную дисрегуляцию при хронической гипоксии // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2026. – Vol. 135. – Article number 106531. – DOI: 10.1016/j.bbi.2026.106531. – PMID: 41825651.

28. Шатеева В. С., Симоненко С. Д., Хлыстова М. А., Селиванова Е. К., Борзых А. А., Гайнуллина Д. К., Швецова А. А. Перинатальная гипоксия усиливает сократительное воздействие АФК, образующихся при участии НАДФН-оксидазы, в артериях крыс в раннем постнатальном периоде // *Pediatric Research*. – 2025. – Vol. 97, No. 3. – P. 1220–1226. – DOI: 10.1038/s41390-024-03466-z. – PMID: 39127838.

29. Chen R., Wang H., Zeng L., He J., Liu X., Ji X., Yao P., Gu S. Perinatal hypoxia-mediated neurodevelopment abnormalities in congenital heart disease mouse model // *Molecular Medicine*. – 2025. – Vol. 31, No. 1. – Article number 109. – DOI: 10.1186/s10020-025-01158-w. – PMID: 40114103. – PMCID: PMC11927194.

30. Отеллин В. А., Хожай Л. И., Шишко Т. Т., Тюренок И. Н. Отдаленные последствия перинатальной гипоксии и их возможная фармакологическая коррекция: реакции нервных клеток и синапсов неокортекса // *Морфология*. – 2016. – Т. 150, № 6. – С. 7–12. – DOI: 10.17816/morph.397786.

31. Кореновский Ю. В., Удут В. В. Влияние острой общей пренатальной гипоксической гипоксии на систему матриксных металлопротеиназ плода крольчих на 27-28-е сутки беременности [Электронный ресурс] // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – № 3 (15). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ostroy-obschey-prenatalnoy-gipoksicheskoy-gipoksii-na-sistemu-matriksnyh-metalloproteinaz-ploda-krolchih-na-27-28-e-sutki> (дата обращения: 18.05.2026).

32. Штраус Э., Готц-Венковска А., Собанец А., Хмельярж-Чарноцинська А., Шпехт Д., Янушкевич-Левандовская Д. Полиморфизм гипоксия-индуцируемых путей и его роль в осложнениях при недоношенности // *Genes*. – 2023. – Vol. 14, No. 5. – Article number 975. – DOI: 10.3390/genes14050975. – PMID: 37239335. – PMCID: PMC10218469.

33. Строганов С., Харрис Т., Феллус-Альягор Л., Бен Мойал Л., Плитман Мэйо Р., Голани О., Хирш Д., Бен-Дор С., Брандис А., Мельман Т., Ково М., Бирон-Шентал Т., Декель Н., Ниман М. Дифференциальная регуляция бисфосфолипидатмутазы в трофобласте плаценты при задержке роста плода: доклиническое исследование на мышах и гистологическое исследование плаценты человека // *eLife*. – 2024. – Vol. 13. – Article number e82631. – DOI: 10.7554/eLife.82631. – PMID: 38314803. – PMCID: PMC10883672.

