

Содержание нейромодулина в сыворотке крови у глубококондоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы в первые сутки жизни

А.В. Андреев, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, А.А. Песенкина

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Serum neuromodulin content in preterm infants with perinatal lesions of the central nervous system in the first day of life

A.V. Andreev, N.V. Kharlamova, G.N. Kuzmenko, A.A. Pesenkina

Gorodkov Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

В настоящее время в научных работах уделяется большое внимание изучению отдельных нейромаркеров повреждения центральной нервной системы у новорожденных. Один из таких маркеров — ростовой белок нейромодулин.

Цель исследования. Изучить концентрацию нейромодулина в первые сутки жизни у глубококондоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы и сопоставить с клиническими показателями новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы глубококондоношенные новорожденные ($n=81$), которые были разделены на группы в зависимости от наличия внутрижелудочковых кровоизлияний: 1-я группа — 48 детей, у которых в ходе наблюдения в раннем неонатальном периоде верифицировано внутрижелудочковое кровоизлияние; 2-я группа — 33 новорожденных без внутрижелудочкового кровоизлияния. Концентрацию белка GAP-43 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Группы были сопоставимы по массо-ростовым показателям, сроку гестации, степени дыхательной недостаточности при рождении и потребности в искусственной вентиляции легких ($p<0,05$). В 1-й группе оценка по шкале Апгар в конце 1-й ($p=0,034$) и 5-й минут жизни ($p=0,037$) была статистически значимо меньше, чем во 2-й группе. Результаты. При сравнительном анализе концентрации нейромодулина выявлено, что у детей 1-й группы этот показатель был статистически значимо выше, чем у детей 2-й группы (1,469 [1,284; 1,966] и 0,541 [0,461; 0,595] нг/мл соответственно; $p<0,001$). Степень внутрижелудочкового кровоизлияния ($r=0,771$; $p<0,001$), минимальная амплитуда тренда амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии ($r=-0,404$; $p=0,004$), оценка по шкале Ballard ($r=-0,614$; $p=0,019$) статистически значимо коррелировали с концентрацией нейромодулина в сыворотке крови.

Заключение. Даны характеристики концентрации GAP-43 у глубококондоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы в зависимости от наличия внутрижелудочкового кровоизлияния и гестационного возраста в первые сутки жизни, выявлены статистически значимые корреляции между клиническими данными и уровнем исследуемого белка.

Ключевые слова: глубококондоношенные, нейромодулин, внутрижелудочковые кровоизлияния.

Для цитирования: Андреев А.В., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., Песенкина А.А. Содержание нейромодулина в сыворотке крови у глубококондоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы в первые сутки жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 76–82. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–76–82

Presently, authors of scientific publications pay much attention to the study of individual neuromarkers of damage to the central nervous system in newborns. One such marker is the growth protein neuromodulin.

The aim of the study is to estimate the concentration of neuromodulin in the first day of life in preterm infants with perinatal damage to the central nervous system and compare it with the clinical indicators of newborns in the early neonatal period.

Characteristics of children and research methods. 81 extremely preterm newborns were examined, which were divided into groups depending on the presence of intraventricular hemorrhages: Group 1 — 48 preterm infants in whom intraventricular hemorrhage was verified during the observation in the early neonatal period; Group 2 — 33 preterm infants without intraventricular hemorrhage. Determination of the concentration of the GAP-43 protein in the blood serum was carried out by enzyme immunoassay. The groups were comparable in terms of weight and height parameters, gestational age, the degree of respiratory failure at birth, and the need for mechanical ventilation ($p<0,05$).

Results. Group 1 had a significantly lower Apgar score at the end of the 1st ($p=0,034$) and 5th minutes of life ($p=0,037$) compared to Group 2. A comparative analysis of the concentration of neuromodulin revealed that in preterm infants of Group 1, the values of neuromodulin were significantly higher than in preterm infants of Group 2 (1,469 [1,284; 1,966] and 0,541 [0,461; 0,595] ng/mL, respectively; $p<0,001$). The degree of intraventricular hemorrhage ($r=0,771$; $p<0,001$), the minimum amplitude of the amplitude-integrated electroencephalography ($r=-0,404$; $p=0,004$), the Ballard score ($r=-0,614$; $p=0,019$) were statistically significantly correlated with serum neuromodulin concentration.

Conclusions. Characteristics of the concentration of GAP-43 in preterm infants with perinatal lesions of the central nervous system are given depending on the presence of intraventricular hemorrhage and the gestational age on the first day of life, significant correlations between clinical data and the level of the studied protein are revealed.

Key words: Preterm infants, neuromodulin, intraventricular hemorrhage.

For citation: Andreev A.V., Kharlamova N.V., Kuzmenko G.N., Pesenkina A.A. Neuromodulin content in blood serum in preterm infants with perinatal lesions of the central nervous system in the first day of life. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(2): 76–82 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–76–82

Долгосрочные особенности развития нервной системы у глубоконедоношенных детей остаются серьезной проблемой: у 5–11% глубоконедоношенных возникает церебральный паралич, а у 40% — более выраженный моторный дефицит [1]. От 30 до 60% недоношенных детей в дальнейшем имеют когнитивные нарушения, социальные и эмоциональные трудности [2–4]. Однако большинство известных клинических факторов риска лишь незначительно коррелируют с неблагоприятными неврологическими исходами, что подразумевает наличие и других механизмов.

В настоящее время в научных работах хорошо изучены отдельные нейромаркеры повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных [4, 5]. Есть также ряд биомаркеров, прогностическая точность которых доказана на лабораторных животных и у взрослых пациентов с различной патологией, но не изученных в популяции новорожденных детей. Один из таких маркеров — ростовой белок нейромодулин (GAP-43; growth associated protein-43), ключевой регуляторный белок нервных окончаний, который играет важную роль в процессе роста и развития нейронов, «навигации» их конусов роста по ориентирующим внеклеточным сигналам, что необходимо для формирования сложной топографии межнейрональных связей [6–8].

В исследованиях L. Vitkovic и соавт. [9, 10] показано, что GAP-43 является нейронспецифическим белком (он обнаружен в плазматических мембранах культивируемых астроцитов лабораторных крыс в неонатальном периоде). T. Casoli и соавт. [11] и H. Chao и соавт. [12] показали на лабораторных животных, что GAP-43 экспрессируется повсеместно в ЦНС на высоких уровнях в течение всего перинатального периода. Нейромодулин чаще всего выявляется в стволе головного мозга и спинном мозге (например, спинномозговые двигательные нейроны) в более

высоких концентрациях преимущественно в шейном и грудном отделах [13, 14]. На клеточном уровне нейромодулин содержится во всем теле нейрона на внутренней поверхности конусов роста и отсутствует в дендритах и миелинизированных аксонах [8, 15].

Рассматривая механизмы действия GAP-43 на ЦНС, M.R. Holahan [8] приводит данные, что нейромодулин способствует росту нейронов и пластичности нервных окончаний. По-видимому, этот белок критически важен для стимуляции нервных отростков в нервно-мышечном соединении [16]. Данные S. Morita [17] показали, что GAP-43 высоко экспрессируется в незрелых растущих аксональных терминалях с пониженной экспрессией в процессе созревания.

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют данные об оценке уровня нейромодулина у глубоконедоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС.

Цель исследования: изучить концентрацию нейромодулина в первые сутки жизни у глубоконедоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС и сопоставить с клиническими показателями новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Характеристика детей и методы исследования

На базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проводилось рандомизированное проспективное одноцентровое исследование с декабря 2018 г. по март 2020 г.

В исследование включали новорожденных со сроком гестации менее 32 нед и массой тела при рождении менее 1500 г. Все дети после рождения проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Критериями исключения из исследования были врожденные пороки развития и хромосомные аномалии; хирургическая патология, внутриутробно диагностированные интра- и перивентрикулярные кровоизлияния, родовая травма, транспортировка новорожденного из другого лечебного учреждения.

Всего в обследование были включены 172 глубоконедоношенных новорожденных. Случайным образом для анализа выбраны 86 пациентов. В ходе исследования в течение неонатального периода 5 пациентам потребовалось хирургическое лечение и они были исключены из анализа. В итоге в исследовании участвовал 81 новорожденный ребенок; все дети на этапе анализа были разделены на группы в зависимости от наличия внутрижелудочковых кровоизлияний: 1-я группа — 48 детей, у которых в ходе наблюдения в раннем неонатальном периоде верифицировано внутрижелудочковое кровоизлияние; 2-я группа — 33 новорожденных без внутрижелудочкового кровоизлияния.

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Андреев Артем Владимирович — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0002–3380–3980 e-mail: andrevevar@gmail.com

Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, проф. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0003–2867–1693

Кузьменко Галина Николаевна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии и генетики, заведующая клинко-диагностической лабораторией Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0001–5772–9271

Песенкина Анна Алексеевна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0002–4989–0732

153000 Иваново, ул. Победы, д. 20

Материалом для лабораторного исследования служила венозная кровь, взятая в первые сутки жизни в количестве 0,3 мл. Исследование проводилось в лаборатории клинической биохимии и генетики. Кровь центрифугировали в течение 20 мин при скорости 1000 g для получения сыворотки крови. Концентрацию нейромодулина определяли иммуноферментным методом на анализаторе EL-808 (США) с помощью реагентов фирмы Cloud-Clone Corp (США) согласно методике к набору.

При диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний использовали классификацию L. Papile и соавт. [18]. Нейромышечную и физическую зрелость в первые сутки жизни оценивали по шкале Ballard. Большинству новорожденных выполняли амплитудно-интегрированную электроэнцефалографию (аЭЭГ) с первых суток жизни [19]. С целью оценки тяжести состояния и наличия/прогрессирования полиорганной недостаточности использовали шкалу NEOMOD [20]. Клиническая характеристика детей, включенных в исследование, приводится в табл. 1.

В первые часы жизни у всех новорожденных имелись синдром дыхательных расстройств различной степени тяжести, который обуславливал необходимость респираторной поддержки (неинвазивная/инвазивная искусственная вентиляция легких), а также синдром угнетения, проявляющийся вялой реакцией на раздражители, гипорефлексией, мышечной гипотонией. Установлено, что группы были сопоставимы по массо-ростовым показателям,

сроку гестации. Не было значимых статистических различий по степени дыхательной недостаточности при рождении, а также необходимости интубации трахеи в родовом зале и потребности в искусственной вентиляции легких в ОРИТН. В 1-й группе оценка по шкале Апгар в конце 1-й ($p=0,034$) и 5-й минут жизни ($p=0,037$) была статистически значимо ниже, чем во 2-й группе.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 13,0 (Statsoft Inc., США). Проверку нормальности распределения значений признаков осуществляли с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Количественные характеристики представлены в формате: *Me* [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для оценки различий использовали критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок, точный критерий Фишера для малых выборок. Корреляционный анализ проводили с помощью определения коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

По результатам аЭЭГ выявлено, что у глубоко-недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС имеет место преимущественно прерывистый паттерн (discontinuous normal voltage); минимальная амплитуда тренда, характеризующая функциональную активность нейронов головного мозга, у большинства детей превышает 5 мкВ, при этом

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the examined preterm infants

Показатель	1-я группа (n=48)	2-я группа (n=33)	p
Женский / мужской пол, n	23/25	15/18	—
Гестационный возраст, нед	29 [27; 30]	29 [28,0; 30,0]	0,637
Масса, г	1200 [970; 1450]	1250 [960; 1390]	0,956
Длина, см	37 [33,5; 39,5]	37 [35; 39]	0,600
Окружность головы, см	27,0 [26,0; 28,0]	27,0 [26,0; 28,0]	0,729
Оценка по шкале Апгар, баллы			
на 1-й минуте	4 [3; 5]	5 [4; 5]	0,034
на 5-й минуте	6 [5; 6]	6 [6; 6]	0,037
Оценка по шкале Сильверман, баллы	5 [5; 6]	5 [5; 6]	0,249
Необходимость интубации трахеи в родовом зале, n (%)	9 (18,8)	5 (15,2)	0,674
Необходимость ИВЛ в ОРИТН, n (%)	11 (22,9)	5 (15,2)	0,389
ВЖК, n (%)			
I степени	29 (60,4)	0	—
II степени	15 (31,3)	0	—
III–IV степени	4 (8,3)	0	—
Число летальных исходов, n (%)	4 (8,3)	1 (3,0)	0,317

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние. Данные представлены в формате *Me* [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано другое.

в группе детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием (1-я группа) отмечались статистически значимо меньшие значения показателя (5,4 [4,5; 5,7] мкВ против 5,7 [5,1; 6,0] мкВ; $p=0,036$). Минимальная амплитуда тренда аЭЭГ коррелировала с гестационным возрастом пациентов ($r=0,6$; $p<0,001$). Клинически значимое снижение минимальной амплитуды тренда аЭЭГ (<5 мкВ) отмечалось у пациентов с внутрижелудочковым кровоизлиянием II–III степени ($p<0,018$).

Концентрация нейромодулина в крови у глубоконедоношенных новорожденных в первые сутки жизни без верифицированного внутрижелудочкового кровоизлияния (2-я группа) в зависимости от гестационного возраста представлена в табл. 2. Уровень нейромодулина у глубоконедоношенных новорожденных, у которых впоследствии не сформировалось внутрижелудочковое кровоизлияние, составил 0,541 [0,461; 0,595] нг/мл с диапазоном минимальных и максимальных значений от 0,122 и до 0,982 нг/мл.

Концентрация нейромодулина в крови у глубоконедоношенных новорожденных без верифицированного внутрижелудочкового кровоизлияния у детей с гестационным возрастом 25–27 нед, 28–29 нед и 30–31 нед (см. табл. 2) статистически значимо не различалась ($p>0,05$).

Данные о концентрации нейромодулина (GAP-43) в первые сутки жизни глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от наличия внутрижелудочкового кровоизлияния представлены в табл. 3. Концентрация нейромодулина у детей 1-й группы варьировала от 0,136 до 2,911 нг/мл.

По результатам сравнительного анализа у детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием (1-я группа) концентрация нейромодулина была статистически значимо выше, чем у детей без внутрижелудочкового кровоизлияния (2-я группа; $p<0,001$). Такие статистические различия выявлены среди детей всех трех подгрупп гестационного возраста ($p<0,001$). При сравнении уровней нейромодулина в крови у глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от наличия установленного синдрома задержки развития плода в анамнезе в обеих группах не выявлено статистически значимых различий (в 1-й группе среди детей с синдромом задержки развития плода — 0,955 [0,509; 1,111] нг/мл, у детей без синдрома — 0,96 [0,510; 1,458] нг/мл; $p=0,600$; во 2-й группе у детей с синдромом задержки развития — 0,611 [0,412; 1,134] нг/мл, у детей без него — 0,752 [0,504; 1,206] нг/мл; $p=0,883$).

Концентрация нейромодулина (GAP-43), в зависимости от степени внутрижелудочкового кровоизлияния, представлена в табл. 4. Стоит отметить, что среди всех детей, включенных в исследование, степень внутрижелудочкового кровоизлияния статистически значимо коррелировала с концентрацией нейромодулина в крови ($r=0,771$; $p<0,001$) независимо от гестационного возраста: при гестационном возрасте 25–27 нед — $r=0,869$ ($p<0,001$), при 28–29 нед — $r=0,771$ ($p<0,001$), при гестационном возрасте 30–31 нед — $r=0,794$ ($p<0,001$).

При корреляционном анализе также выявлено, что уровень нейромодулина (GAP-43) в крови у глубоконедоношенных новорожденных с верифици-

Таблица 2. Процентильное распределение концентрации нейромодулина в первые сутки жизни глубоконедоношенных новорожденных без верифицированного внутрижелудочкового кровоизлияния (2-я группа)

Table 2. Percentile distribution of neuromodulin values in the 1st day of life in preterm infants without verified intraventricular hemorrhage (group II)

Гестационный возраст, нед	Концентрация нейромодулина (GAP-43), нг/мл				
	процентиль		Me	процентиль	
	10-й	25-й		75-й	90-й
25–27 ($n=7$)	0,454	0,495	0,593	0,641	0,683
28–29 ($n=11$)	0,355	0,411	0,498	0,587	0,595
30–31 ($n=15$)	0,237	0,437	0,541	0,609	0,744
Общее значение ($n=33$)	0,355	0,461	0,541	0,595	0,683

Таблица 3. Концентрация нейромодулина (GAP-43) в первые сутки жизни у глубоконедоношенных новорожденных

Table 3. Concentration of neuromodulin (GAP-43) on the 1st day of life in preterm infants

Гестационный возраст, нед	Концентрация нейромодулина (GAP-43), нг/мл		
	1-я группа	2-я группа	p
25–27	1,373 [1,134; 2,059]	0,593 [0,495; 0,641]	$<0,001$
28–29	1,981 [1,483; 2,149]	0,498 [0,411; 0,587]	$<0,001$
30–31	1,427 [1,179; 1,700]	0,541 [0,437; 0,609]	$<0,001$
Общее значение	1,469 [1,284; 1,966]	0,541 [0,461; 0,595]	$<0,001$

Примечание. Данные представлены в формате Me [25-й процентиль; 75-й процентиль].

рованным внутрижелудочковым кровоизлиянием имеет прямые и обратные статистически значимые связи с некоторыми клиническими проявлениями, представленными в табл. 5.

Обсуждение

Нейромодулин необходим для развития аксонов, чтобы расти к своим правильным мишеням и формировать синаптические связи во время развития нейронов и после их возможного повреждения [21]. В отсутствие значительного повреждения нейронов вне зависимости от гестационного возраста концентрация нейромодулина в крови у детей 2-й группы составила 0,541 [0,461; 0,595] нг/мл. Так как нейромодулин в норме всегда располагается в клетке, по нашему мнению, это максимальная концентрация белка, которая может быть в крови у глубококонедоношенных новорожденных в первые сутки жизни в ответ на тяжелую или умеренную асфиксию при рождении [8, 21]. Полученные уровни нейромодулина у глубококонедоношенных новорожденных без верифицированного внутрижелудочкового кровоизлияния (2-я группа) могут быть использованы как вариант гестационной нормы (гестационный возраст 26–31 нед) в первые сутки жизни.

По результатам лабораторного исследования у детей с верифицированным внутрижелудочковым кровоизлиянием концентрация нейромодулина в крови в первые сутки жизни была практиче-

ски в 3 раза ($p < 0,001$) выше, чем у новорожденных без кровоизлияния. Повышения концентрации нейромодулина в крови у глубококонедоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС в первые сутки жизни могут быть обусловлены повреждением нейронов незрелой мозговой ткани в результате гипоксии с последующим повреждением гематоэнцефалического барьера путем сложного каскада реакций [4, 22, 23]. Другим потенциально возможным механизмом выхода белка в системный кровоток служит транспортировка нейромодулина посредством экзосом. Небольшой размер экзосом (30–100 нм) и их структурное сходство с клетками позволяют им легко преодолевать гематоэнцефалический барьер и удалять избыточное количество белков из ЦНС [24–26]. Данный процесс, вероятно, предшествует развитию внутрижелудочкового кровоизлияния у таких детей в раннем неонатальном периоде.

Учитывая статистически значимые прямые корреляции между концентрацией нейромодулина в первые сутки жизни и степенью диагностированного впоследствии внутрижелудочкового кровоизлияния у глубококонедоношенных новорожденных, можно предположить, что чем тяжелее перинатальное поражение ЦНС, тем больше нейронов повреждено и тем большее количество нейромодулина выделяется в кровь. Это также может свидетельствовать о внутриутробном повреждении нейронов, снижении концентрации нейромодулина в клетке и последующем

Таблица 4. Концентрация нейромодулина (GAP-43) в первые сутки жизни глубококонедоношенных новорожденных в зависимости от степени внутрижелудочкового кровоизлияния

Table 4. Concentration of neuromodulin (GAP-43) in the 1st day of life of preterm infants depending on the degree of intraventricular hemorrhage

Степень ВЖК	Концентрация нейромодулина (GAP-43), нг/мл				
	процентиль		Me	процентиль	
	10-й	25-й		75-й	90-й
I ($n=29$)	0,601	1,065	1,348	1,525	1,981
II ($n=15$)	1,405	1,457	1,492	2,134	2,304
III–IV ($n=4$)	1,348	1,703	2,169	2,388	2,497

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние; Me — медиана; n — число пациентов.

Таблица 5. Корреляции клинических показателей с концентрацией GAP-43 у детей 1-й группы

Table 5. Correlation relationships of clinical indicators with GAP-43 in preterm infants of group 1

Параметры	r	p
Окружность головы	–0,471	0,035
Количество баллов по шкале Ballard	–0,614	0,019
Минимальная амплитуда тренда аЭЭГ (A min)	–0,404	0,004
Оценка по шкале NEOMOD на 4-е сутки жизни	0,538	0,014
Длительность респираторной поддержки	0,653	0,001
Число дней в ОРИТН	0,574	0,008

Примечание. аЭЭГ — амплитудно-интегрированная электроэнцефалография; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

прекращении установления адгезии клетка—клетка и клетка—внеклеточный матрикс, снижении инициации внутриклеточных сигналов, необходимых для развития нейронов, синаптической пластичности и регенерации [27, 28]. При этом уровень нейромодулина в крови у глубококондоношенных новорожденных также не зависел от наличия задержки развития плода в анамнезе ($p=0,980$).

Обратная зависимость между минимальной амплитудой тренда аЭЭГ ($r=-0,404$; $p=0,004$), оценкой по шкале Ballard и концентрацией нейромодулина в крови может быть обусловлена незрелостью ЦНС, наличием большего повреждения ЦНС у глубококондоношенных новорожденных, гипоксией и совокупным отрицательным влиянием указанных факторов на функциональную активность нейронов [29].

Прямая корреляция наблюдалась между концентрацией нейромодулина и оценкой по шкале NEOMOD на 4-е сутки жизни, а также числом дней, проведенных в ОРИТН. Данные взаимосвязи могут быть объяснены тяжестью перинатального поражения ЦНС, а также сроками возникновения тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (как правило, 3–5-е сутки жизни) [3, 4]. Прямая зависимость с длительностью респираторной поддержки, вероятно, также обусловлена тяжестью перинатального поражения ЦНС и сопровождающейся гиподинамической дыхательной недостаточностью (брадипноэ, эпизоды апноэ) [30].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shepherd E., Salam R.A., Middleton P., Han S., Makrides M., McIntyre S. et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6): CD012409. DOI: 10.1002/14651858.CD012409.pub2
2. Manuck T.A., Rice M.M., Bailit J.L., Grobman W.A., Reddy U.M., Wapner R.J. et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: A contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 103.e101–103.e114. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.004
3. Volpe J., Inder T., Darras B., Vries L., Plessis A., Neil J. et al. *Volpe's Neurology of the Newborn*. Elsevier, 2017; 1240
4. Perlman J. *Neurology: Neonatology Questions and Controversies*. Elsevier, 2018; 320
5. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2017; 1: 47–57. [Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2017; 1: 47–57. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308–2402–2017–00016
6. Chia P.H., Li P., Shen K. Cell biology in neuroscience: cellular and molecular mechanisms underlying presynapse formation. *J Cell Biol* 2013; 203(1): 11–22. DOI: 10.1083/jcb.201307020
7. Cai J., Tuong C.M., Zhang Y., Shields C.B., Guo G., Fu H. et al. Mouse intermittent hypoxia mimicking apnoea of prematurity: effects on myelinogenesis and axonal maturation. *J Pathol* 2012; 226(3): 495–508. DOI: 10.1002/path.2980
8. Holahan M.R. GAP-43 in synaptic plasticity: molecular perspectives. *Res Reports Biochem* 2015; 5: 137–146. DOI: 10.2147/RRBC.S73846
9. Vitkovic L., Steisslinger H.W., Aloyo V.J., Mersel M. The 43-kDa neuronal growth-associated protein (GAP-43) is present in plasma membranes of rat astrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(21): 8296–8300. DOI: 10.1073/pnas.85.21.8296
10. Vitkovic L., Mersel M. Growth-associated protein 43 is down-regulated in cultured astrocytes. *Metab Brain Dis* 1989; 4(1): 47–53. DOI: 10.1007/BF00999493
11. Casoli T., Spagna C., Fattoretti P., Gesuita R., Bertoni-Freddari C. Neuronal plasticity in aging: a quantitative immunohistochemical study of GAP-43 distribution in discrete regions of the rat brain. *Brain Res* 1996; 714(1–2): 111–117. DOI: 10.1016/0006–8993(95)01504–3
12. Chao H.M., Spencer R.L., Sakai R.R., McEwen B.S. The expression of growth-associated protein GAP-43 mRNA in the rat hippocampus in response to adrenalectomy and aging. *Mol Cell Neurosci* 1992; 3(6): 529–535. DOI: 10.1016/1044–7431(92)90065-a
13. Berg A., Zelano J., Stephan A., Thams S., Barres B., Pekny M. et al. Reduced removal of synaptic terminals from axotomized spinal motoneurons in the absence of complement C3. *Exp Neurol* 2012; 237(1): 8–17. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.06.008
14. Gordon T., You S., Cassar S.L., Tetzlaff W. Reduced expression of regeneration associated genes in chronically axotomized facial motoneurons. *Exp Neurol* 2015; 264: 26–32. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.10.022

15. Carriel V., Garzon I., Campos A., Cornelissen M., Alaminos M. Differential expression of GAP-43 and neurofilament during peripheral nerve regeneration through bio-artificial conduits. *J Tissue Eng Regen Med* 2017; 11(2): 553–563. DOI: 10.1002/term.1949
16. Frey D., Laux T., Xu L., Schneider C., Caroni P. Shared and unique roles of CAP23 and GAP43 in actin regulation, neurite outgrowth, and anatomical plasticity. *J Cell Biol* 2000; 149(7): 1443–1454. DOI: 10.1083/jcb.149.7.1443
17. Morita S., Miyata S. Synaptic localization of growth-associated protein 43 in cultured hippocampal neurons during synaptogenesis. *Cell Biochem Funct* 2013; 31(5): 400–411. DOI: 10.1002/cbf.2914
18. Papile L., Burstein J., Burstein R., Koffler A. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage in premature infants: a study of infants < 1500gms. *J Pediatr* 1978; 92: 529–534. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0
19. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии под ред. Н.Н. Володина 2015; 39. Доступен по ссылке: <http://www.raspm.ru/files/elektro-encfalografia.pdf/> Дата обращения: 26.02.2021. [Amplitude-integrated electroencephalography in assessing the functional state of the central nervous system in newborns of different gestational ages. Clinical guidelines (protocols) for neonatology. Ed. N.N. Volodin 2015; 39. Available from: <http://www.raspm.ru/files/elektro-encfalografia.pdf/> Date accessed: 26.02.2021. (in Russ.)]
20. Janota J., Simak J., Stranak Z., Matthews T., Clarke T., Corcoran D. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci* 2008; 77(1): 11–17. DOI: 10.1007/s11845-008-0115-5
21. Chung D., Shum A., Caraveo G. GAP-43 and BASP1 in Axon Regeneration: Implications for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 567537. DOI: 10.3389/fcell.2020.567537
22. Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения центральной нервной системы у детей. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ, 2016; 184. [Neurobiological foundations of the emergence and rehabilitation treatment of perinatal lesions of the central nervous system in children. Ed. L.S. Namazova-Barnova. Moscow.: Pediatr, 2016; 184 (in Russ.)]
23. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М., Албагачева Д.И., Эрлих А.Л., Трепилец С.В. и др. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных. *Педиатрия* 2010; 89 (1): 20–25. [Golosnaya G.S., Petrukhin A.S., Krasilshchikova T.M., Albogachieva D.I., Erlikh A.L., Trepilets S.V. et al. Interaction of neurotrophic and proapoptotic factors in the pathogenesis of hypoxic brain damage in newborns. *Pediatrics* 2010; 89(1): 20–25. (in Russ.)]
24. Wood M.J., O'Loughlin A.J., Samira L. Exosomes and the blood brain barrier: implications for neurological diseases. *Ther Deliv* 2011; 2: 1095–1099. DOI: 10.4155/tde.11.83
25. Vingdeux V., Sergeant N., Buee L. Potential contribution of exosomes to the prion like propagation of lesions in Alzheimer's disease. *Front Physiol* 2012; 3: 229. DOI: 10.3389/fphys.2012.00229
26. Jia L., Zhu M., Kong C., Pang Y., Zhang H., Qiu Q. Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage. *Alzheimer's Dement* 2021; 17: 49–60. DOI: 10.1002/alz.12166
27. Ditlevsen D.K., Povlsen G.K., Berezin V., Bock E. NCAM-induced intracellular signaling revisited. *J Neurosci Res* 2008; 86(4): 727–743. DOI: 10.1002/jnr.21551
28. Blanquie O., Bradke F. Cytoskeleton dynamics in axon regeneration. *Curr Opin Neurobiol* 2018; 51: 60–69. DOI: 10.1016/j.conb.2018.02.024
29. Харламова Н.В., Андреев А.В., Маслюкова А.В., Межинский С.С., Чаша Т.В., Назаров С.Б. Использование амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у глубоко недоношенных новорожденных. *Врач* 2018; 29(8): 59–63. [Kharlamova N.V., Andreev A.V., Maslyukova A.V., Menzhinsky S.S., Chasha T.V., Nazarov S.B. The use of amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants. *Vrach* 2018; 29(8): 59–63. (in Russ.)] DOI: 10.29296/25877305-2018-08-15
30. Гузева В.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017: 215. [Guzeva V.I., Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S. Emergency neurology of newborns and young children. St. Petersburg: SpetsLit, 2017; 215. (in Russ.)]
31. Caraveo G., Soste M., Cappelletti V., Fanning S., van Rossum D.B., Whitesell L. et al. FKBP12 contributes to α -synuclein toxicity by regulating the calcineurin-dependent phosphoproteome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(52): E11313–E11322. DOI: 10.1073/pnas.1711926115

Поступила: 30.06.21

Received on: 2021.06.30

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.