

Нейроспецифические маркеры поражения головного мозга у детей раннего возраста

М.С. Панова¹, А.С. Панченко¹, А.М. Зиганшин², В.А. Мудров¹

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Neurospecific markers of brain damage in infants

M.S. Panova¹, A.S. Panchenko¹, A.M. Ziganshin², V.A. Mudrov¹

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Своевременная диагностика поражений головного мозга у детей раннего возраста важна для профилактики развития и прогрессирования неврологических заболеваний.

Цель исследования. Оценка нейроспецифических лабораторных показателей у детей первого года жизни со структурными изменениями головного мозга.

Материал и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 50 детей первого года жизни, рожденных на доношенном сроке. В сыворотке крови определены концентрации нейротрофического фактора роста (BDNF), факталькина (CX3CL-1), моноцитарного хемотаксического протеина (CCL2), триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 1-го и 2-го типов (TREM-1, TREM-2), трансформирующего ростового фактора-β1 (TGF-β1), фактора роста нерва бета (β-NGF), везиноподобного белка-1 (VILIP-1), фактора роста сосудов эндотелия (VEGF), рецептора конечных продуктов гликозилирования (sRAGE), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α).

Результаты. Выявлены предикторы поражения головного мозга у детей раннего возраста, рожденных на доношенном сроке и имеющих в анамнезе ante- и интранатальную гипоксию. Уровень TGFB-1 у детей со структурными изменениями головного мозга превышал таковой в группе контроля в 1,4 [1,1; 1,6] раза, уровень AntiGRIN2A — в 1,6 [1,1; 2,0] раза, что позволяет считать указанные параметры биомаркерами поражения головного мозга.

Заключение. На основании полученных результатов рекомендуется дополнительное лабораторное обследование детей, перенесших ante- и интранатальную гипоксию, включающее определение уровня таких биомаркеров нейроповреждения, как TGFB-1 и AntiGRIN2A. Данное исследование будет способствовать своевременному выявлению нарушений центральной нервной системы и началу терапии с целью предотвращения развития и прогрессирования неврологической патологии в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, нейроповреждение, головной мозг, нейроспецифические маркеры.

Для цитирования: Панова М.С., Панченко А.С., Зиганшин А.М., Мудров В.А. Нейроспецифические маркеры поражения головного мозга у детей раннего возраста. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2022; 67:(5): 55–61. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–55–61

Timely diagnosis of brain lesions in infants is important for preventing the development and progression of neurological diseases.

Purpose. The study aimed at investigation of neurospecific laboratory parameters in children of 1 year of age with structural changes in the brain.

Material and methods. The clinical and laboratory examination of 50 children of 1 year of age, born at full term, was carried out. Serum concentrations of neurotrophic growth factor (BDNF), fractalkine (CX3CL-1), monocyte chemotactic protein (CCL2), trigger receptor expressed on myeloid cells-1, 2 (TREM-1, TREM-2), transforming growth factor-β1 (TGF-β1), nerve growth factor-β (β-NGF), vesicle-like protein-1 (VILIP-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), glycosylation end product receptor (sRAGE), interleukin (IL)-6, IL-18, and tumor necrosis factor α (TNF-α).

Results. Predictors of brain damage in full-term infants have been identified. The level of TGFB-1 in children with structural changes in the brain exceeded that of the control group by 1.4 [1.1; 1.6] times, the level of AntiGRIN2A — 1.6 [1.1; 2.0] times, which makes it possible to consider these parameters as biomarkers of brain damage.

Conclusion. Based on the results obtained, an additional laboratory examination of children who have undergone ante- and intranatal hypoxia is recommended, including the determination of the level of neurodamage biomarkers such as: TGFB-1 and AntiGRIN2A. This study will contribute to the timely detection of disorders of the central nervous system and the initiation of therapy to prevent the development and progression of neurological pathology in childhood.

Key words: children, neurodamage, brain, neurospecific markers.

For citation: Panova M.S., Panchenko A.S., Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Neurospecific markers of brain damage in infants. *Vestn Perinatol i Peditr* 2022; 67:(5): 55–61 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–55–61

Медицинская помощь беременным женщинам и новорожденным детям в России совершенствуется с каждым годом. По данным последнего статистического анализа, в целом по стране отмечается снижение частоты возникновения патологических состояний плода на 25,5% [1]. Однако ante- и интранатальная гипоксия плода остается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Последствия перенесенной гипок-

сии в результате поражения центральной нервной системы (ЦНС) могут проявляться не только в неонатальном периоде, но и в другие периоды детства [2–5]. Поэтому актуальны вопросы как совершенствования терапии, так и профилактики этих состояний.

Одно из основных звеньев патогенеза гипоксического поражения головного мозга — воспалительная реакция с участием цитокинов [4]. С учетом того, что процесс повреждения головного мозга не закан-

чивается периодом новорожденности и нейровоспаление может продолжаться годами, важно катамнестическое наблюдение за детьми с гипоксическим анамнезом с определением нейроспецифических показателей повреждения головного мозга. Многие из таких маркеров не были изучены в детском возрасте. В связи с изложенным представляется интересным изучение маркеров нейровоспаления у детей раннего возраста с гипоксическим анамнезом в антен- и интранатальном периодах.

Цель исследования: оценка нейроспецифических лабораторных показателей у детей 1 года жизни со структурными изменениями головного мозга.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено на базе Детского клинического медицинского центра г. Читы в период с 2018 по 2021 г. и включало проспективный анализ 50 амбулаторных карт (ф. 112) детей в возрасте 1 года жизни, оценку маркеров повреждения нервной ткани в сыворотке крови. В ходе исследования дети были разделены на 2 группы: 1-я (контрольная) группа — 30 здоровых детей, не имеющих изменений в головном мозге; 2-я группа — 20 детей со структурными изменениями головного мозга.

Критерии включения в исследование: рождение на доношенном сроке (37–41-я неделя), наличие структурных изменений головного мозга по данным нейросонографии и компьютерной томографии, наличие информированного добровольного согласия родителей на участие в исследовании. Критерии исключения: недоношенность (срок гестации менее 37 нед), воспалительные заболевания, хромосомные, генетические и врожденные заболевания у детей, отсутствие структурных изменений головного мозга по данным нейросонографии и компьютерной томографии, отказ родителей от участия в исследовании.

Нейросонографию осуществляли с помощью системы ультразвукового сканирования SONOLIN Q60 S; электроэнцефалографию — компьютерного 16-канального электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр-2» компьютерную томографию головного мозга — аппаратом Aquilion 64 (Toshiba). Среди изменений по данным нейросонографии преобладало расширение наружных ликворных пространств — 35% (7/20). Кисты головного мозга отмечались в 25% (5/20) случаях, дилатация желудочков — в 15% (3/20). По 10% (2/20) случаев приходилось на умеренный

перивентрикулярный отек и повышение индекса резистентности артериального кровотока. Другие изменения встречались в единичных случаях (по 5%): наружная гипертензия (1/20), лентикулярная васкулопатия (1/20), внутренняя гидроцефалия (1/20) и снижение индекса резистентности артериального кровотока (1/20). По данным компьютерной томографии, у 10% (2/20) детей выявлены атрофические изменения головного мозга и у 5% (1/20) — диффузная порэнцефалия, гидроцефалия.

Лабораторное исследование включало определение таких показателей, как нейротрофический фактор роста (BDNF), фракталкин (CX3CL-1), моноцитарный хемотаксический протеин (CCL2), триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1-го и 2-го типов (TREM-1, TREM-2), трансформирующий ростовой фактор- β 1 (TGF- β 1), фактор роста нерва β (β -NGF), вазиноподобный белок-1 (VILIP-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор конечных продуктов гликозилирования (sRAGE), интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-18, фактор некроза опухоли α (TNF- α). Оценку проводили методом проточной флуориметрии на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием коммерческой тест-системы LEGENDplex TM Human Neuroinflammation Panel 1 (13-plex) (BioLegend, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Для определения антител к белку NR2 (NMDA) использовали иммуноферментный анализ в сыворотке периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод).

Статистический анализ. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Анализ нормальности распределения количественных признаков с учетом численности исследуемых групп проводили путем оценки критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: $Me [Q_1; Q_3]$. Сравнение исследуемых групп осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. Во всех случаях различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Информативность значимых маркеров определяли с помощью ROC-анализа. Для оценки силы взаимосвязи использовали коэффициент Крамера (V). Статистическую обработку

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Панова Марина Сергеевна — асс. кафедры пропедевтики детских болезней Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000–0003–3144–4889

Панченко Александра Сергеевна — д.м.н., доц., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000–0003–2313–3941

Мудров Виктор Андреевич — к.м.н., доц. кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государ-

ственной медицинской академии, ORCID: 0000–0002–5961–5400
672090 Чита, ул. Горького, д. 39 А

Зиганшин Айдар Миндиярович — к.м.н., доц. кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5474–1080

e-mail: Zigaidar@yandex.ru

450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

полученных данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

В ходе проведения электроэнцефалографии в исследуемых группах не определено статистически значимых различий: в 1-й группе изменения наблюдались в 10,0% (3/30), во 2-й группе — также в 10,0% (2/20) случаев ($\chi^2=0,0$; $df=1$; $p=1,0$). В 2 случаях выявлены несоответствие биоэлектрический активности мозга возрасту и диффузная эпилептиформная активность; по одному случаю пришлось на выраженный гипертензионный синдром, выраженные диффузные изменения биоэлектрический активности с большей заинтересованностью центральных и затылочных отделов и легкий гипертензионный синдром.

Внутриутробную гипоксию/асфикию в родах перенесли 13 (43,3%) детей 1-й группы, и 16 (80,0%) детей 2-й группы. Таким образом, можно сделать заключение, что внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах увеличивает риск развития структурных изменений в головном мозге к одному году жизни в 5 и более раз (отношение шансов 5,2; 95% доверительный интервал 1,4–19,6; $p=0,01$). Данное заключение обладает умеренной силой ($V=0,36$; $p=0,01$), что подтверждает актуальность поиска методов профилактики последствий внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах.

При оценке нервно-психического развития (табл. 1) большинство детей имели I группу. Дети II группы нервно-психического развития имели отставание по таким навыкам, как движения общие, навыки, речь активная. В III группе отмечалось отставание по движениям общим и рукой, навыкам и речи активной. Дети IV и V групп имели отставание по всем критериям. Однако между двумя исследуемыми группами отсутствуют статистически значимые различия в нервно-психическом развитии детей в возрасте 1 года жизни. Это свидетельствует о том, что стандартное клиническое обследование не обладает достаточной информативностью в данный возрастной период.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. N 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» все дети были осмотрены неврологом в 1 год жизни. Неврологический диагноз был выставлен 6 (20,0%) детям 1-й группы и 12 (60,0%) детям 2-й группы ($\chi^2=8,3$; $df=1$; $p=0,004$). Структура неврологических диагнозов: перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза — 22,2% (4/18), задержка моторного развития — 16,6% (3/18), эпилепсия — 11,1% (2/18), резидуальная энцефалопатия — 11,1% (2/18), гипервозбудимость — 11,1% (2/18), судорожный синдром — 11,1% (2/18), задержка речевого развития — 11,1% (2/18), детский церебральный паралич — 5,5% (1/18), нарушение

Таблица 1. Распределение детей по группам нервно-психического развития (НПР)

Table 1. Distribution of children by neuropsychic development groups

Группа НПР	Исследуемая группа		Тестовая статистика
	1-я (без структурных изменений; $n=30$)	2-я (со структурными изменениями; $n=20$)	
I	24 (80,0%)	14 (70,0%)	$\chi^2=2,7$; $df=4$; $p=0,6$
II	4 (13,3%)	4 (20,0%)	
III	1 (3,3%)	1 (5,0%)	
IV	1 (3,3%)	0	
V	0	1 (5,0%)	

сна — 5,5% (1/18), гипертензионно-гидроцефальный синдром — 5,5% (1/18), синдром пирамидной недостаточности — 5,5% (1/18), аноксическое поражение ЦНС с исходом в гидроцефалию, декортикация, децеребрация — 5,5% (1/18), миотонический синдром — 11,1% (2/18).

Расчеты показывают, что вероятность развития неврологического заболевания у детей со структурными изменениями головного мозга возрастает в 6 раз и более (отношение шансов 6,0; 95% доверительный интервал 1,7–21,3; $p=0,004$). Учитывая, что выявлена достаточная сила связи ($V=0,41$, $p=0,004$), можно сделать заключение о целесообразности использования методов нейровизуализации у детей с гипоксическим анамнезом. Применение данного метода диагностики обеспечит принятие своевременных терапевтических мер, что позволит предотвратить прогрессирование неврологической патологии.

Таким образом, у доношенных новорожденных детей, имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию и асфикию в родах, развивались различные варианты неврологических расстройств в постнатальном периоде, часть из которых подтверждалась результатами проведенных нейровизуализирующих исследований. Однако не все дополнительные инструментальные методы диагностики могут позволить распознать патологический процесс и не всегда нейрорповреждение проявляется в раннем возрасте. Для диагностирования возможного нейрорповреждения у детей в 1 год жизни был выполнен анализ уровня биохимических нейроспецифических показателей (табл. 2).

Уровень TGF- $\beta 1$ у детей со структурными изменениями головного мозга превышал таковой у контрольной группы в 1,4 [1,1; 1,6] раза, уровень Anti-GRIN2A — в 1,6 [1,1; 2,0] раза, что позволяет считать данные параметры биомаркерами структурных изменений головного мозга ($p<0,05$). С учетом того, что структурные изменения головного мозга во много

раз увеличивают риск развития неврологической патологии, проведен анализ достоверности параметров TGF- β 1 и AntiGRIN2A (табл. 3), который показал высокую информативность каждого из исследуемых показателей.

Обсуждение

Клетки иммунной системы постоянно взаимодействуют с головным мозгом. Резидентными врожденными иммунными клетками головного мозга является микроглия, составляющая 10–15% от общей глии. Большее количество этих макрофагов сосредоточено в сером веществе. В развивающемся головном мозге ребенка постоянно происходит нейрогенез с формированием большого числа нейронов. В нормальных условиях микроглия влияет на процесс созревания ЦНС. Она фагоцитирует клеточные остатки (в том числе нейронов, подвергшихся апоптозу) и высвобождает трофические факторы, принимает участие в синаптическом формировании. В патологических гипоксических условиях микроглия активируется и возникает миграция периферических макрофагов,

моноцитов и нейтрофилов, высвобождаются цитокины и хемокины. Таким образом возникает нейровоспалительный ответ. Воспалительные реакции в ЦНС сопровождаются гипоксически-ишемической энцефалопатией, инфекционным процессом, черепно-мозговую травму, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания [2–4]. Вследствие гипоксии микроглия способствует возникновению цитотоксичности за счет высвобождения протеаз, провоспалительных цитокинов и N-метил-D-аспартата (NMDA)-опосредованной эксайтотоксичности.

Глутамат — медиатор, возбуждающий синаптическую передачу в головном мозге, NMDA-рецепторы стимулируются при воздействии его высоких концентраций [4–6]. Был проведен ряд исследований, включающих как диагностическую роль определения уровня антител к глутаматным рецепторам при ишемии мозга, эпилепсии, аутоиммунном энцефалите, психических расстройствах, нейродегенеративных заболеваниях, так и терапевтическую (например, препаратов для их блокирования) [7–9]. В развивающемся головном мозге плотность глута-

Таблица 2. Биохимические показатели в исследуемых группах
Table 2. The biochemical parameters in the studied groups

Маркер	Исследуемая группа		Тестовая статистика
	1-я (без структурных изменений; n=30)	2-я (со структурными изменениями; n=20)	
VLIP-1, пг/мл	107,6 [97,8; 123,2]	115,0 [92,8; 125,9]	U=284,0; p=0,75
CCL2, пг/мл	161,1 [156,5; 223,6]	164,0 [148,6; 221,4]	U=297,0; p=0,95
TREM-2, пг/мл	823,5 [800,5; 1015,3]	698,0 [687,8; 908,2]	U=237,0; p=0,21
DNF, пг/мл	37876,1 [35451,6; 42583,7]	40919,4 [40506,6; 44218,3]	U=232,0; p=0,18
TGF- β 1, пг/мл	20,0 [19,2; 23,6]	27,1 [25,4; 30,7]	U=175,0; p=0,013
VEGF, пг/мл	103,6 [100,3; 107,8]	103,9 [101,5; 111,5]	U=280,0; p=0,69
ИЛ-6, пг/мл	6,7 [6,2; 8,3]	5,8 [5,7; 7,6]	U=294,0; p=0,91
TREM-1, пг/мл	157,8 [135,3; 175,3]	136,5 [128,1; 187,2]	U=295,0; p=0,92
NGF- β , пг/мл	20,3 [19,6; 23,4]	19,9 [19,1; 25,4]	U=297,0; p=0,95
ИЛ-18, пг/мл	115,8 [113,8; 144,4]	142,6 [124,2; 182,2]	U=276,0; p=0,64
TNF- α , пг/мл	50,9 [47,7; 56,1]	48,0 [46,9; 57,7]	U=290,5; p=0,85
sRAGE, пг/мл	15,4 [15,0; 19,6]	12,4 [11,3; 14,8]	U=238,0; p=0,22
CX3CL-1, пг/мл	3,0 [2,9; 3,3]	2,8 [2,8; 3,2]	U=282,0; p=0,72
AntiGRIN2A, нг/мл	2,5 [2,4; 3,3]	4,1 [3,5; 4,7]	U=180,0; p=0,017

Таблица 3. Оценка информативности значимых биомаркеров в диагностике структурных изменений головного мозга у детей в 1 год

Table 3. Evaluation of the information content of significant biomarkers in the diagnosis of structural changes in the children's brain at the age of 1 year

Маркер	Порог	Se	Sp	Ac	AUC (95% ДИ)	Сила связи Крамера
TGF- β 1	$\geq 21,4$	0,75	0,63	0,68	0,71 (0,56–0,85)	V=0,38; p=0,008
AntiGRIN2A	$\geq 2,43$	0,70	0,67	0,68	0,70 (0,55–0,85)	V=0,36; p=0,01

Se (Sensitivity) — чувствительность; Sp (Specificity) — специфичность; Ac (Accuracy) — точность, AUC (Area Under Curve) — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций; ДИ — доверительный интервал.

матных рецепторов высокая, но их роль при активации заключается больше в защите нейронов в отличие от таковой у взрослых людей [8]. Исследование Г.П. Правдухиной и А.П. Скоромец (2012) [7] выявило положительную динамику нервно-психического развития детей при применении нейропептидного биорегулятора. Установлено, что количество антител AntiGRIN2A у детей со структурными изменениями головного мозга, по данным нейровизуализации, было значительно выше, чем у здоровых детей. Таким образом, исследование титра антител к глутаматным рецепторам по настоящее время представляется актуальным и изменение их уровня может использоваться для диагностики процесса нейроразрушения у детей.

Изучая процессы разрушения нервной ткани, для разработки лабораторной патогенетически обоснованной диагностики неврологических заболеваний у детей в первую очередь стоит обратить внимание на вещества, способствующие защите нервной ткани, например нейротрофины. Они регулируют выживание нейронов и нейрогенез, обеспечивая внутри- и внеутробное развитие ЦНС и соответственно играют важную роль при развитии неврологической патологии [9–16]. Исследование VEGF у детей с ишемическим поражением ЦНС показало его высокие концентрации в острую фазу. Чем тяжелее неврологические проявления, тем выше были уровни этого маркера [10, 11]. Нейротрофин BDNF экспрессируется в развивающемся, зрелом мозге и синтезируется в нейронах, астроцитах, клетках микроглии, эндотелия и др. Его концентрация также зависит от фазы патологического процесса: в острую фазу гипоксического поражения он повышается, в отсроченные (особенно с тяжелой неврологической патологией) — уменьшается [12, 13]. В процессах выживания и гибели клеток, ангиогенеза, воспаления и ремоделирования тканей немаловажную роль играет NGF. Он может быть надежным диагностическим маркером степени выраженности неврологического дефицита у детей первого года жизни. У детей с неврологическими заболеваниями отмечалось снижение этого показателя, а после терапии и реабилитации он повышался [14]. Концентрации перечисленных нейротрофинов статистически значимо не различались в исследуемых нами группах.

Положительный результат показал TGF- β , который также принимает участие в нейрогенезе, выживании и миграции нейронов, фиксации радиального глиального слоя, формировании гематоэнцефалического барьера. Дефицит этого фактора ассоциируется с гибелью нейронов [15, 16]. У больных с аутизмом на фоне снижения неврологического дефицита наблюдалось увеличение концентрации TGF- β [16]. Результаты настоящего исследования позволяют судить о TGF- β как о маркере повреждения нервной

ткани, поскольку у детей со структурными изменениями головного мозга его уровень был выше, чем у детей без патологии.

Нейрохимические также изучаются не только при патологии ЦНС, но и при физиологических процессах [17–19]. Хемокин CX3CL1 (фракталин) и его рецептор CX3CR1 экспрессируются нейронами в ЦНС и защищают головной мозг в ишемических условиях, активируя нейротрофины, сдерживая тем самым воспалительный процесс. Высокие уровни данного маркера постоянно продуцируются нейронами в пределах конечного и промежуточного мозга, в коре головного мозга, гиппокампе, миндалевидной железе, базальных ганглиях и обонятельной луковице [17]. Другой хемокин — CCL2 — секретируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками, фибробластами, эндотелиоцитами и другими клетками, вовлекаясь как в патогенез нейродегенеративных заболеваний (в том числе наследственных — болезнь Сандхофа, Фарбера и Гоше), так и в процесс перинатального ишемического инсульта [18, 19]. Данное исследование значимых результатов в отношении хемокинов не показало.

Различия по уровням других цитокинов между сравниваемыми группами также не были статистически значимыми. ИЛ-6 может потенциально оказывать как протективный, так и повреждающий эффекты. В острых гипоксических состояниях его уровень повышается, что оказывает повреждающее действие на ЦНС; в отсроченных фазах формируется нейротрофический эффект [3, 4]. ИЛ-18 — один из ключевых цитокинов, участвующих в формировании врожденного и приобретенного иммунного ответа, стимулирует выработку многих цитокинов, в том числе TNF- α [20, 21]. Повышенные уровни данного цитокина обнаружены у детей с гипоксическим поражением головного мозга [22].

Были исследованы также ряд специфических маркеров: VILIP-1, TREM-1, TREM-2, sRAGE. У взрослого населения обнаруживались их повышенные уровни при различных неврологических заболеваниях, в том числе нейродегенеративных. Настоящее исследование не дало положительных результатов для этих маркеров [23–26].

Таким образом, маркеры TGF- β и AntiGRIN2A информативны у детей раннего возраста и могут быть использованы в качестве независимых показателей повреждения головного мозга.

Выводы

1. У детей первого года жизни из группы риска развития заболеваний ЦНС целесообразно определять уровни специфических нейромаркеров.
2. Определение концентраций TGF- β и AntiGRIN2A в крови может послужить дополнительным методом диагностики, позволяющим предупредить прогрессирование неврологической патологии у детей за счет своевременно начатой терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Залевская О.В., Капустина М.В. Заболеваемость и патологические состояния беременных в Российской Федерации. Российский вестник акушера-гинеколога 2021; 21(3): 11–19. [Golubev N.A., Ogryzko E.V., Zalevskaya O.V., Kapustina M.V. Morbidity and pathological conditions of pregnant women in the Russian Federation. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa 2021; 21(3):11–19. (in Russ.)] DOI: 10.171 16/ro-sakush20212103111
2. Janowska J., Sypek J. Therapeutic strategies for leukodystrophic disorders resulting from perinatal asphyxia: focus on myelinating oligodendrocytes Mol Neurobiol 2018; 55(5): 4388–4402. DOI: 10.1007/s12035–017–0647–7
3. Moral Y., Robertson N.J., Goni-de-Cerio F., Alonso-Alconada D. Neonatal hypoxia-ischemia: cellular and molecular brain damage and therapeutic modulation of neurogenesis. Rev Neurol 2019; 68(1): 23–36.
4. Riljak V., Kraf J., Daryanani A., Jiruska P., Otahal J. Pathophysiology of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy — biomarkers, animal models and treatment perspectives. Physiol Res 2016; 65(5): 533–545. DOI: 10.33549/physiol-res.933541
5. Чувакова Т.К., Карин Б.Т. Нейрохимические нарушения при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan 2017; 45(3): 141–144. [Chuvakova T.K., Karin B.T. Neurochemical disorders in hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan 2017; 45(3): 141–36. (in Russ.)]
6. Placha K., Luptakova D., Baciak L., Ujhazy E., Juranek I. Neonatal brain injury as a consequence of insufficient cerebral oxygenation. Neuro Endocrinol Lett 2016; 2(37): 79–96
7. Правдухина Г.П., Скородец А.П. Влияние нейропептидного биорегулятора на динамику неврологических и нейроиммунологических изменений у детей 1-го года жизни с перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2012; 4: 78–83. [Pravdukhina G.P., Skoromets A.P. Influence of a neuropeptide bioregulator on the dynamics of neurological and neuroimmunological changes in children of the 1st year of life with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova 2012; 4: 78–83. (in Russ.)]
8. Моргунов А. В., Кувачева Н. В., Таранушенко Т. Е., Хилажева Е. Д., Малиновская Н.А., Горина Я.В. и др. Современные представления о патогенезе перинатального ишемического повреждения клеток нейроваскулярной единицы головного мозга: молекулы-мишени для нейропротекции. Вестник РАМН 2013; 12: 26–35 [Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Taranushenko T.E., Khilazheva E.D., Malinovskaya N.A., Gorina Ya.V. et al. Modern ideas about the pathogenesis of perinatal ischemic damage to cells of the neurovascular unit of the brain: target molecules for neuroprotection. Vestnik RAMN 2013; 12: 26–35. (in Russ.)]
9. Gardoni F., Stanic J., Scheggia D., Benussi A., Borroni B., Di Luca M. NMDA and AMPA Receptor Autoantibodies in Brain Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Features. Cells 2021; 10(1): 77. DOI: 10.3390/cells10010077
10. Cardenas-Rivera A., Campero-Romero A.N., Heras-Romero Y., Penagos-Puig A., Rincon-Heredia R., Tovar-Y-Romo L.B. Early Post-stroke Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Hinders the Receptor 1-Dependent Neuroprotection Afforded by the Endogenous Ligand. Front Cell Neurosci 2019; 270(13): 270. DOI: 10.3389/fncel.2019.00270
11. Sprincean M., Hadjiu H., Calcii C., Lupusor N., Griu C., Feghiu L. et al. Vascular endothelial growth factor: an important biomarker in pediatric ischemic stroke. Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal) 2019; 3(1): 76–77. DOI: 10.29256 /v.03.01.2019. escbm49
12. Пономаренко Ю.Н. Нейротрофины в санаторно-курортной реабилитации детей с детским церебральным параличом. Вестник физиотерапии и курортологии 2019; 1: 78–83. [Ponomarenko Yu.N. Neurotrophins in the health resort rehabilitation of children with cerebral palsy. Vestnik fizioterapii i kurortologii 2019; 1: 78–83. (in Russ.)]
13. Коробцов А.В., Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии. Вестник новых медицинских технологий: электронный журнал 2018; 4: 235–241. [Korobtsov A.V., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu. Characteristics of neurotrophins and their localization in the neocortex of rats in acute experimental ischemia. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii: elektronnyy zhurnal 2018; 4: 235–241. (in Russ.)]
14. Голубова Т.Ф., Цукурова Л.А., Нуволли А.В., Власенко С.В. Оценка состояния опиоидной системы у детей с аутизмом и динамика ее показателей в процессе дельфинотерапии. Вестник физиотерапии и курортологии 2017; 23(4): 83–87. [Golubova T.F., Tsukurova L.A., Nuvoli A.V., Vlasenko S.V. Assessment of the state of the opioid system in children with autism and the dynamics of its indicators in the process of dolphin therapy. Vestnik fizioterapii i kurortologii 2017; 23(4): 83–87. (in Russ.)]
15. Araujo A.P., Diniz L.P., Eller C.M., de Matos B.G., Martinez R., Gomes F.C. Effects of Transforming Growth Factor Beta 1 in Cerebellar Development: Role in Synapse Formation. Front Cell Neurosci 2016; 10: 104. DOI: 10.3389/fncel.2016.00104
16. Al-Ayadhi L., Alhowikan A.M., Halepoto D.M. Impact of Auditory Integrative Training on Transforming Growth Factor-beta1 and Its Effect on Behavioral and Social Emotions in Children with Autism Spectrum Disorder. Med Princ Pract 2018; 27 (1): 23–29. DOI: 10.1159/000486572
17. Lauro C., Chece G., Monaco L., Antonangeli F., Peruzzi G., Rinaldo S. et al. Fractalkine Modulates Microglia Metabolism in Brain Ischemia. Front Cell Neurosci 2019; 13: 414. DOI: 10.3389/fncel.2019.00414
18. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический белок-1 в физиологии и медицине. Пермский медицинский журнал 2018; 35 (3): 99–105 [Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine. Permskiy meditsinskiy zhurnal 2018; 35 (3) 99–105. (in Russ.)]
19. Zhao Y.C., Hu T., Chen Y., Du K.T. Elevated Serum Levels of Monocyte Chemotactic Protein-1/Chemokine C-C Motif Ligand 2 are Linked to Disease Severity in Patients with Fibromyalgia Syndrome. Balkan Med J 2019; 36 (6): 331–336. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.6.47
20. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Санкт-Петербург; Фолиант, 2018; 512 [Simbircev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. St. Petersburg; Foliant, 2018; 512. (in Russ.)]
21. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Гузеева А.В., Оксенок О.С., Машкина Е.В., Дмитриева М.П. Полиморфизм гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременными родами. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова 2020; 2: 85–88. [Kuznetsova N.B., Bushtyрева I.O., Gugueva A.V., Oksenyuk O.S., Mashkina E.V., Dmitrieva M.P. Polymorphism of the interleukin-18 gene in pregnant women with preterm labor. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova 2020; 2: 85–88. (in Russ.)]

22. Massaro A.N., Wu Y.W., Bammler T.K., Comstock B., Mathur A., McKinstry R.C. et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxicischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2018; 194: 67–75. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060
23. Ulland T.K., Song W.M., Huang S.C., Ulrich J.D., Sergushichev A., Beatty W.L. et al. TREM2 Maintains Microglial Metabolic Fitness in Alzheimer's Disease. *Cell* 2017; 170 (4): 649–663. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.023
24. Xu P., Zhang X., Liu Q., Xie Y., Shi Xia, Chen J. et al. Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke. *Cell Death Dis* 2019; 10 (8): 555. DOI: 10.1038 / s41419–019–1777–9
25. Шевцова А.И., Ткаченко В.А. Конечные продукты гликирования и их рецепторы при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Журнал ГрГМУ* 2019; 1: 11–16. [Shevtsova A.I., Tkachenko V.A. End products of glycation and their receptors in cardiovascular diseases. *Zhurnal GrSMU* 2019;1: 11–16 (in Russ)]
26. Dulewicz M., Kulczyńska-Przybik A., Mroczko B. Neurogranin and VILIP-1 as Molecular Indicators of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (21): 8335. DOI: 10.3390/ijms21218335

Поступила: 07.04.22

Received on: 2022.04.07

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.