

УДК 616.831-009.11:616-071

DOI 10.17021/2020.15.1.36.48

© О.А. Башкина, З.М. Нуржанова, А.А. Шилова,

Э.Б. Белан, М.А. Самотруева, 2020

## **ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ**

**Башкина Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

**Нуржанова Зульфия Маликовна**, заведующая отделением кинезиотерапии, ГАУ АО «Астраханский областной социально-реабилитационный центр «РУСЬ», г. Астрахань, 414042, ул. Коновалова, д. 14, тел.: 8-917-181-84-56, e-mail: lax-07@mail.ru.

**Шилова Анна Анатольевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-610-89-75, e-mail: ash14@list.ru.

**Белан Элеонора Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: 8-961-080-10-10, e-mail: post@volgmed.ru.

**Самотруева Марина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

В научном обзоре литературы представлена информация о перспективных биологических маркерах сигнальных молекулярных мишеней на уровне структур головного мозга при детском церебральном параличе, необходимость поиска которых обусловлена поздней диагностикой заболевания, низкой адаптированностью детского организма к возрастающим физическим нагрузкам, симптоматическим подходом в реализации лечебного процесса. Для решения подобных вопросов необходима систематизированная информация по биологическим индикаторам, ответственным за развитие дизрегуляторных нарушений, участвующих в реализации патогенетических механизмов развития указанной патологии.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, биологические маркеры, нейроспецифические белки, апоптоз.

## **SEARCH FOR BIOLOGICAL MARKERS OF DISREGULATIVE DISTURBANCES IN CHILDREN'S CEREBRAL PARALYSIS**

**Bashkina Ol'ga A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

**Nurzhanova Zulfiya M.**, Head of Department, Astrakhan Regional Social and Rehabilitation Center "Rus", 14 Kononov St., Astrakhan, 414042, Russia, tel.: 8-917-181-84-56, e-mail: lax-07@mail.ru.

**Shilova Anna A.**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-610-89-75, e-mail: ash14@list.ru.

**Belan Eleonora B.**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-961-080-10-10, e-mail: post@volgmed.ru.

**Samotrueva Marina A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78; e-mail: ms1506@mail.ru.

A scientific review of the literature provides information on promising biological markers of signalling molecular targets at the level of brain structures in cerebral palsy, the need for a search for which is due to late diagnosis of the disease, low adaptability of the child's body to increase physical activity, and symptomatic approach to the implementation of the treatment process. To resolve such issues, systematic information on biological indicators responsible for the

development of dysregulation disorders involved in the implementation of pathogenetic mechanisms of the development of this pathology is required.

**Key words:** *cerebral palsy, biological markers, neurospecific proteins, apoptosis.*

Важнейшим направлением фундаментальной и прикладной медико-биологической науки являются исследования, направленные на поиск и изучение различных сигнальных молекул, участвующих в реализации патогенетических механизмов развития заболеваний. Сегодня благодаря успехам молекулярной медицины и развитию идеологии поиска сигнальных молекул, участвующих в развитии патологических процессов, появилась возможность решения этого вопроса.

В последние годы в связи с наличием сложного симптомокомплекса различных неврологических и коморбидных проявлений, высоким процентом инвалидизации, отсутствием этиопатогенетического подхода в лечении особую актуальность приобретает проблема детского церебрального паралича (ДЦП). Если ранее о ДЦП говорили как о стационарном состоянии, то в настоящее время существуют данные, свидетельствующие о постоянно прогрессирующем процессе, имеющем место не только в нервной системе, но в других системах организма [23]. На протяжении многих лет патогенетический процесс при ДЦП связывали с повреждением структур головного мозга, однако наблюдается некое несоответствие между патологическим очагом в центральной нервной системе (ЦНС) и прогрессирующей задержкой развития психомоторных навыков, коморбидной патологией. По данным разных авторов, среди патогенетических механизмов развития ДЦП особая роль принадлежит помимо морфологических изменений в головном мозге, ведущих к нарушению развития двигательных актов, биохимическим процессам, таким как активное свободнорадикальное окисление [8, 9, 14]. Современные данные говорят об участии клеточных и гуморальных факторов иммунной системы в патогенезе многих заболеваний, в частности, гипоксически-ишемических поражений ЦНС и их последствий, в том числе и ДЦП [7].

У большинства детей с ДЦП наряду с выраженными изменениями в состоянии опорно-двигательного аппарата и когнитивной сфере отмечается развитие коморбидной патологии, затрагивающей, в первую очередь, функционирование сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Подобные изменения не всегда объяснимы лишь с точки зрения наличия патологического очага в ЦНС. Причины развития подобной симптоматики имеют более сложный характер, а именно – задействованы более тонкие биомолекулярные процессы на клеточном и, видимо, генетическом уровнях. С другой стороны, не у каждого ребенка с отягощенным антенатальным и постнатальным анамнезом формируется ДЦП [31]. Очевидно, имеет место генетически детерминированная предрасположенность организма к развитию заболевания при воздействии тех или иных неблагоприятных факторов [38]. В связи с вышесказанным является актуальным детальное изучение проблемы прогнозирования развития, определения степени тяжести, наличия коморбидной патологии, эффективности терапевтических и реабилитационных мероприятий при ДЦП на основании определения патогенетической роли биологических маркеров развития заболевания.

В основе развития многих патологических процессов большую роль играют так называемые нейроспецифические белки (НСБ), которые несут ответственность за расположение, выраженность и направление биохимических реакций, протекающих в мозге. НСБ могут быть обнаружены только при изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [3].

Согласно классификации, предложенной Д.В. Блиновым, выделяют следующие группы НСБ в зависимости от их структурных и функциональных параметров:

- 1) неферментные нейроспецифические Са<sup>+</sup>-связывающие белки, наиболее известными представителями среди которых является популяция белков S100;
- 2) неферментные НСБ, функцией которых является адгезия и идентификация клеток. Эта группа представлена гликопротеинами;
- 3) сократительные и цитоскелетные белки нервной ткани, которые ответственны за нейропластичность, передачу информации внутри клетки и пр.;
- 4) секретлируемые регуляторные и транспортные НСБ, среди которых выделяют нейрофизины и нейротрофины (факторы роста и трофики нервов, потенцирующие дифференциацию нервных клеток, поддерживающие их жизнеспособность, стимулирующие рост дендритов и аксонов);
- 5) белки миелина, наиболее изученным представителем которых является основной белок миелина (ОБМ);

б) НСБ глии, в частности нейроспецифический  $\alpha 2$ -гликопротеин и глиофибрилярный кислый протеин (glial fibrillary acidic protein (GFAP)) [4].

Рассмотрим каждую из групп более подробно. Так, среди  $Ca^{+}$ -связывающих белков в зависимости от структурных аспектов выделяют аннексины и белки, обладающие так называемой «EF-руKoff» петлей. Представителем аннексинов является наиболее изученный белок группы S100. Указанный маркер начинает синтезироваться на третьем месяце пренатального периода. Термин S100 группа приобрела, поскольку обладала свойством полной (100 %) растворимости в сульфате аммония при pH 7,2. S100 представлен в виде нескольких фракций: S100A1 (S100 $\alpha$ ) и S100B (S100 $\beta$ ) [25]. Этот белок располагается в астроцитах – до 90 % от общего содержания в нервной ткани. Рассматривают несколько функций данного белка, в том числе проведение нервного импульса. Семейство белков S100 принимает участие в механизме регулирования основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, которые непосредственно связаны с обеспечением механизмов восприятия и передачи информации, поступающей в нервную систему, участвует в ответе генов раннего реагирования, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты [2]. Содержание белка в крови и спинномозговой жидкости увеличивается при травматическом повреждении головного мозга. В частности, отмечается рост концентрации S100B в сыворотке крови и ликворе, что находится в прямой зависимости от тяжести повреждения мозга и является признаком неблагоприятного исхода, что дает возможность рассматривать данный белок как диагностический и прогностический маркер. Подобная корреляция наблюдается также между уровнем протеина S100B и обширностью ишемического очага при инсульте [39]. Отмечается увеличение концентрации S100B при болезни Альцгеймера [10]. Исследования М.А. Gruden с соавторами (2007) свидетельствуют о более высоких значениях S100B в крови и ликворе на начальных этапах заболевания, тогда как на более поздних этапах отмечается их нормализация [50]. В научно-исследовательских работах ряда авторов есть наблюдения, свидетельствующие об увеличении показателей S100B при обострениях шизофрении [54]. Увеличение концентрации белка определяется при гипоксических состояниях у ребенка. М.Г. Соколова отмечает, что белок S100 может рассматриваться в качестве показателя, характеризующего тяжесть поражения головного мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у новорожденных [33].

Другим представителем группы аннексинов является кальмодулин, который помимо нервной ткани содержится и в других тканях организма, в связи с чем включение его в категорию НСБ условно. Однако его значение для нервной ткани достаточно велико, поскольку он является одним из важнейших регуляторов и посредников эффектов  $Ca^{+}$ . Так, в ответ на кальциевый сигнал этот белок может связываться с белками-мишенями и регулировать их активность. В качестве мишеней выступают более 30 клеточных систем, включая протеинкиназу, фосфатазу, синтазу оксида азота. В свою очередь, функции кальмодулина находятся под контролем двух других белков: кальцинейрина и фосфомиристина. Кальцинейрин является ингибитором кальмодулина, тогда как фосфомиристин обладает способностью связывать и резервировать кальмодулин.

Неферментные НСБ преимущественно представлены гликопротеинами, которые принимают активное участие в межклеточном взаимодействии, обеспечивая взаимное узнавание и адгезию определенных нейронов, в процессах синаптической передачи, рецепторных реакциях, формировании памяти. Сегодня отсутствует единый принцип классификации данной группы. Известно, что нет четкой дифференциации между гликопротеинами и кислыми белками ввиду того, что некоторые из белков практически неотделимы от углеводного компонента. Наиболее изучены поверхностные гликопротеины, такие как D2, N-CAM, K4, BSP-2, L-1, молекулы клеточной нейроглии Ng-CAM, TAG-1, MAG, DCC83 [48]. Характерной особенностью первых четырех белков является изменение структуры в процессе онтогенеза, что в большей степени затрагивает ее углеводную часть. Эта группа обеспечивает адгезивные процессы между нейронами, тогда как гликопротеин Ng-CAM несет ответственность за адгезию между нейронами и клетками глии [53]. Существует ряд других гликопротеинов (NSA-3, Thy-1), которые располагаются в постсинаптических соединениях и являются субстратом протеиназ и сиалидаз, детерминирующих изменение структуры гликопротеина как ответную реакцию на изменение функционального состояния синапса. Есть данные, что Thy-1, возможно, задействован в механизмах реализации нейробиологической памяти [55].

Большое внимание в последнее время уделяют белку  $\beta$ APP, который является предшественником амилоидного пептида, располагаясь таким образом, что его концевой фрагмент находится на поверхности нейрона. Амилоид обладает нейротоксическими свойствами, активируя тканевые медиаторы воспаления, усиливая выброс возбуждающих медиаторов, способствуя повышенному

образованию свободных радикалов. Результатом всего этого сложного каскада процессов становится повреждение и гибель нейронов, что установлено при ряде нейродегенеративных процессов. Амилоидный пептид (A $\beta$ ), образуется в результате протеолиза более крупных молекул белка-предшественника амилоидного пептида под действием ряда протеиназ [51, 47]. Амилоидный пептид обладает высоко выраженными фибриногенными свойствами, и его олигомеры являются токсичными для нервных клеток, вызывая дегенерацию и гибель нейронов, а также нарушение, в частности, холинэргической синаптической передачи [52].

Сократительные и цитоскелетные белки несут ответственность за пластичность и механическую подвижность нервной ткани, участвуют в транспорте молекул в различные отделы нейрона, а также принимают активное участие в поддержании пространственного расположения структур нервной клетки. Не все представители данной группы являются нейроспецифичными, в частности, актин и миозин не отличаются от подобных белков в других тканях. Наиболее изучены нейрин, кинезин, нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase (NSE)) [4]. Нейрин локализуется в пресинаптических мембранах совместно с другим белком стенином, образуя нейростенин, ответственный за раскрытие везикул и выход медиатора в пресинаптическую щель. Большой интерес вызывает другой сократительный белок кинезин, представляющий собой многофункциональную структуру и являющийся представителем большого надсемейства моторных белков кинезинов [5]. Кинезин осуществляет транспорт целого ряда органелл и макромолекулярных комплексов, в том числе цитоскелетных элементов, мультиферментных систем, нейронных «грузов»: предшественников синаптических везикул, рецепторов нейромедиаторов [11].

Нейронспецифическая енолаза представляет собой фермент гликолиза, содержащийся в нейронах головного мозга и нейроэндокринных клетках, который при значительном проникновении через ГЭБ в цереброспинальную жидкость и кровь при перинатальном поражении ЦНС является маркером интенсивности повреждения нейронов [6]. Отмечается корреляционная зависимость между увеличением концентрации NSE в спинномозговой жидкости у новорожденных с асфиксией в родах и задержкой темпов психомоторного развития. Наличие NSE в амниотической жидкости у беременных на 24–32 неделях гестации является признаком разрушения нервной клетки и находится в прямой зависимости с формированием таких состояний, как внутрижелудочковое кровоизлияние и перивентрикулярная лейкомаляция. Концентрация NSE в крови и ликворе новорожденных с ГИЭ значительно повышается, при этом просматривается корреляционная зависимость между тяжестью ГИЭ и уровнем NSE [18]. Нейронспецифическая енолаза характеризуется как индикатор нарушения нейронального гликолиза при шизофрении, сенильной деменции и болезни Альцгеймера. Уменьшение активности NSE у больных с психическими заболеваниями является результатом энергетического дефицита в клетках головного мозга этих пациентов [26]. Д.В. Блинов характеризует NSE как диагностический параметр, свидетельствующий о степени повреждения нейронов при ишемических и геморрагических инсультах, а также отмечает повышение концентрации NSE при инсульте, когда наблюдается прямая зависимость уровня этого белка от тяжести патологического процесса [4].

Секретируемые регуляторные и транспортные НСБ представлены нейрофизинами и нейтрофинами. Нейрофизины выполняют транспортную и защитную функции для ряда биологически активных пептидов в ЦНС. Нейрофизины – это семейство белков с небольшой молекулярной массой, полипептидная цепь которых включает в состав до 100 аминокислотных остатков. Синтез нейрофизинов осуществляется совместно с окситоцином и антидиуретическим гормоном как часть одного белка. В интактном состоянии нейрофизины находятся в комплексном соединении с окситоцином и вазопрессином. В регуляции выделения окситоцина важную роль играют такие белки, как CD38/АДФ-рибозилциклаза и CD157, которые определяют интенсивность выделения окситоцина и имеют прямое отношение к процессам развития головного мозга, нейропластичности, синаптогенеза, а их дефицит может быть причастен к формированию таких состояний, как аутизм, шизофрения, тревожные состояния и депрессия [37].

Нейтрофины (НТФ) – это полипептидные соединения, в продуцировании которых принимают участие нейрональные клетки и клетки глии, оказывающие непосредственное влияние на рост и дифференцировку нервной ткани. Наибольший интерес среди них представляют следующие: фактор роста нерва (nerve growth factor (NGF)), цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor (CNTF)), нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)), эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor (VEGF)). NGF – нейтрофин, обеспечивающий жизнеспособность нервных клеток, способствует росту аксонов и их ветвлению [49]. CNTF является маркером повреждения ЦНС и обеспечивает защитную функцию для поврежденных

или аксонотомированных нейронов [54]. BDNF, как и описанные выше нейтрофины, участвует в развитии и сохранении нейронов мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. Большое значение приобретает роль BDNF как в нейропротекции, так и в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Однако экспериментальные данные по объяснению механизмов разностороннего действия BDNF в настоящее время противоречивы и являются предметом дискуссии в нейробиологии [27]. VEGF участвует в процессах васкулогенеза и ангиогенеза, осуществляет функцию сосудистой поддержки [28]. Также он обладает плейотропными эффектами в ЦНС, в том числе потенцирует нейрогенез, непосредственно регулирует электровозбудимость нейронов и астроцитов, участвует в трофическом обеспечении нейронов и клетки глии в центральной и периферической нервной системе, активирует перемещение клеток-предшественников олигодендроцитов и нейронов в развивающемся мозге [56]. VEGF является биохимическим маркером неврологических нарушений [46, 20]. Г.С. Голосная с соавторами отмечают низкую концентрацию VEGF в сыворотке крови у детей со сформировавшимися тяжелыми постгипоксическими изменениями, однако в дальнейшем при благоприятном течении заболевания отмечается повышение значений указанного фактора, что свидетельствует об активном ангиогенезе, позволяющем компенсировать последствия тяжелой гипоксии-ишемии мозга [13]. В исследованиях детей с ДЦП в возрастной группе 5–10 лет, проводимых М.Г. Соколовой (2015), было установлено, что NGF и CNTF являются показателями степени выраженности патологического процесса при ДЦП [33]. Повышенное содержание CNTF в сыворотке крови у детей с локально обусловленной эпилепсией может указывать на активно протекающий процесс глиоза в ЦНС. Г.С. Голосная с соавторами (2010) указывают, что у новорожденных со структурными трансформациями головного мозга наблюдалось увеличение концентрации VEGF, а у новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями – снижение показателей VEGF на первом месяце жизни [12]. Концентрация VEGF у детей с ГИЭ уменьшалась к концу первого месяца жизни [21]. Уровень VEGF в ликворе коррелирует с тяжестью и глубиной перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [58]. Л.Н. Захарова (2015) в работе по изучению НСБ у недоношенных новорожденных говорит о том, что у детей с органическим поражением ЦНС отмечается снижение концентрации BDNF в сыворотке крови, что автор расценивает как неблагоприятный прогностический признак. Концентрация VEGF значительно выше у детей с органическими изменениями ЦНС, чем у недоношенных с транзиторным поражением головного мозга [19].

Белки миелина подразделяются на две группы в зависимости от расположения: внешние и внутренние. Всего описано более 29 белков миелина. Наиболее изучены ОБМ, протеолипидный белок (ПЛП), миелин-ассоциированный гликопротеин (МАГ), которые составляют до 80 % белков миелина. Также выделяют миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ), который играет большую роль в обеспечении структурно-функциональных связей в миелине [36]. ПЛП представляет собой интегральный белок, не имеющий поверхностно расположенных фрагментов, способных приводить к развитию иммунных реакций. Значительно более сложное строение имеет МОГ, представляющий собой белок с экспозицией крупного фрагмента на наружной поверхности, что обуславливает отношение к нему как к потенциальному аутоантигену, принимающему активное участие в патогенезе демиелинизирующих заболеваний. В настоящее время МОГ рассматривают в качестве маркера, отражающего состояние миелиновых оболочек ЦНС [22, 40].

Основной функцией миелина является быстрое проведение нервного импульса по аксонам, которые он окружает. Помимо передачи нервного импульса, миелин участвует в питании нервного волокна, а также выполняет структурную и защитную функции. Миелинизация происходит в различных структурах мозга в разное время, с наибольшей скоростью процесс протекает до рождения ребенка. Нарушения синтеза миелина ведут к развитию так называемых демиелинизирующих заболеваний [15]. ОБМ и МОГ выступают в качестве маркеров подобных заболеваний, в связи с чем в нейробиологии выделено направление, рассматривающее вопросы диагностики демиелинизирующих заболеваний [41]. Известно, что концентрация ОБМ в сыворотке крови повышается при черепно-мозговых травмах, ишемическом инсульте [45]. А.А. Задворнов с соавторами отмечают повышение концентрации ОБМ в крови и ликворе у новорожденных с некротизирующим энтероколитом в первые сутки, причем наблюдается прямая зависимость уровня ОБМ от степени выраженности процесса [18]. В.П. Чехонин с соавторами описывают достоверное повышение уровней ОБМ при цереброваскулярных инсультах и в группах детей с энцефалопатиями [41].

К белкам глии относятся нейроспецифический  $\alpha 2$ -гликопротеин и GFAP.  $\alpha 2$ -гликопротеин начинает синтезироваться на 16 неделе эмбрионального развития и рассматривается как маркер

астроглии. GFAP представляет собой структурный компонент астроцитарной клетки. Астроциты определяют перемещение нейротрансмиттеров, производят синтезирование биологически активных молекул, оказывающих влияние на эндотелиоциты, нейроны и другие клетки [51]. Целостность ГЭБ поддерживается за счет взаимного влияния астроцитов и эндотелиоцитов [43]. В связи с вышесказанным наличие в крови и спинальной жидкости GFAP свидетельствует о нарушении проницаемости ГЭБ и возможной гибели клеток астроцитарной глии [42]. Выявление GFAP у взрослых расценивается как показатель специфических изменений при инсульте, черепно-мозговой травме, опухолевом поражении ЦНС и т.д. [59]. М. Vlennow с соавторами изучали вопросы изменения концентрации GFAP в спинномозговой жидкости у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением. Исследователи наблюдали повышение уровня GFAP в спинномозговой жидкости в первые двое суток после перинатальной асфиксии [44]. И.М. Демьянова с соавторами (2008) показывают, что концентрация GFAP у новорожденных с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга выше, чем у здоровых новорожденных, что свидетельствует о развитии реактивного астроглиоза. Таким образом, увеличение концентрации GFAP в сыворотке крови новорожденных можно расценивать как индикатор выраженности церебральной ишемии [17].

В качестве биологических маркеров развития ДЦП могут рассматриваться маркеры апоптоза, поскольку реализация процесса развития гипоксически-ишемического поражения идет через сложный каскад биохимических реакций, исходом которых является апоптоз. Данные об изменении уровня маркеров апоптоза в спинно-мозговой жидкости или плазме крови при травме мозга, ишемическом повреждении, хронической нейродегенерации, опухолях мозга, к сожалению, весьма противоречивы.

М.Г. Соколова (2015) отмечает повышенное содержание белка Bcl-2 в сыворотке крови детей с ДЦП [33]. Этот белок выполняет защитную функцию при апоптозе, воздействии ишемических, токсических факторов. Несомненно, что Bcl-2 является центральным звеном множества регуляторных систем клетки, таких как апоптоз и клеточная пролиферация. Но его роль при других заболеваниях до конца не изучена.

Важнейшим маркером апоптоза является система Fas-рецептор и Fas-лиганд (FasR – FasL), представляющая собой цитокин, относящийся к семейству TNF. FasL экспрессируется преимущественно в активированных лимфоцитах и естественных киллерах. FasR экспрессируется на поверхности многих типов клеток: тимоцитов, фибробластов, гепатоцитов, кератиноцитов, активированных Т- и В-лимфоцитов, клеток головного мозга. Система FasR – FasL несет ответственность за апоптоз клеток нейрональной и глиальной природы при нейровоспалении [30]. В.И. Скворцова указывает, что концентрация в периферической крови детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС лимфоцитов, экспрессирующих FasR, ниже, а содержание FasL-позитивных клеток выше, чем у здоровых детей [32]. Однако Т.Е. Таранушенко с соавторами отмечают, что при определении уровня sFasL у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС никаких изменений не обнаружено [35].

Другим важнейшим маркером апоптоза является активированная молекула лейкоцитарной клеточной адгезии (activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM)), которая относится к надсемейству иммуноглобулинов. ALCAM участвует в процессе регулирования таких сложных свойств клеток, как адгезия, рост и миграция. Д.И. Албагачиева наблюдала повышение концентрации ALCAM у детей с тяжелой асфиксией в родах [1].

В настоящее время существует множество научных исследований по проблемам нейроиммунологических аспектов развития ДЦП. В частности, в работах А.С. Семенова и соавторов отмечается, что у детей с резидуальной стадией ДЦП была повышена концентрация антител к белку S-100, основному белку миелина,  $\alpha 2$ -гликопротеину. Зависимости между выраженностью клинических проявлений заболевания и концентрацией антител не обнаружено, однако уровень антител в сыворотке крови у пациентов с ДЦП является достаточно значимым по сравнению со здоровыми детьми [29]. М.Г. Девялтовская (2015) также отмечает повышение уровня антител к НСБ: S-100, GFAP, ОБМ, NGF [16].

Большое значение в механизме реализации ГИЭ принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), который представляет собой внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин. ФНО- $\alpha$  несет ответственность за продукцию интрелейкина-1 и интрелейкина-6, усиливая к нему чувствительность тканей [47]. А.В. Моргун с соавторами отмечают, что увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  в пуповинной крови новорожденного свидетельствует о гипоксических изменениях в головном мозге [21]. Повышение концентрации ФНО- $\alpha$  в микроглии и в спинномозговой жидкости отмечается при перивентрикулярной лейкомаляции и постгеморрагической ветрикуломегалии [57, 58]. Корреляционная зависимость между уровнем ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови и последующим

развитием ликворо-гемодинамических нарушений остается неясной [34]. М.С. Панова и А.С. Панченко отмечают двойную роль указанного белка, например, есть данные, свидетельствующие о негативном влиянии ФНО- $\alpha$  на клетки головного мозга, однако имеют место доказательства роли ФНО- $\alpha$  в восстановлении структур ЦНС после повреждения [24].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в основе развития детского церебрального паралича находится сложный патогенетический механизм, включающий в себя как нейроэндокринные, так и иммунные аспекты. Актуальность поиска биологических маркеров ДЦП определяется симптоматическим подходом в лечении этого тяжелого инвалидизирующего заболевания, отсутствием эффективных методик реабилитации, в то время как для создания и реализации максимально успешной реабилитационной программы необходимо воздействие на все звенья патогенеза и раннее начало. В связи с вышесказанным очевидна острая необходимость ведения дальнейших изысканий в области поиска биологических маркеров ДЦП с целью более ранней диагностики данного заболевания и, соответственно, более раннего начала лечебного процесса с учетом патогенетических аспектов.

### Список литературы

1. Албагачиева, Д. И. Проапоптотические факторы в структуре патогенеза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 31 с.
2. Белобородова, Н. В. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях / Н. В. Белобородова, И. Б. Дмитриева, Е. А. Черневская // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 6. – С. 72–76.
3. Блинов, Д. В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде / Д. В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 55–63.
4. Блинов, Д. В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде / Д. В. Блинов, А. А. Терентьев // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30, № 1. – С. 22–28.
5. Васильева, Н. А. Моторные белки микротрубочек и механизмы синаптической пластичности / Н. А. Васильева, А. С. Пивоваров // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66, № 2. – С. 148–162.
6. Выговская, Л. Е. Прогностическое значение перинатальных факторов в развитии церебральной патологии у недоношенных детей / Л. Е. Выговская, Е. В. Урлапова // Мануальная терапия. – 2018. – Т. 69, № 1. – С. 44–52.
7. Гайнетдинова, Д. Д. Особенности иммунологических показателей у детей раннего возраста, больных спастическими формами детского церебрального паралича / Д. Д. Гайнетдинова, Л. З. Афандиева, Р. Ф. Хакимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 153–157.
8. Гайнетдинова, Д. Д. Патент № 2413226 Рос. Федерация. Способ определения нестабильности генома у детей, больных детским церебральным параличом с перивентрикулярной лейкомаляцией / Д. Д. Гайнетдинова, Д. В. Айзатулина, Э. Ф. Юсупова // № 2009143066/15, заявл. 20.11.2009; опубл. 27.02.2011. Бюл. № 6.
9. Гайсина, Л. З. Клинико-иммунологические и цитогенетические аспекты патогенеза спастических форм детского церебрального паралича / Л. З. Гайсина, Р. Ф. Хакимова, Д. Д. Гайнетдинова // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 507–512.
10. Ганина, К. К. Релиз-активные антитела к белку S100 способны корректировать лечение экспериментального аллергического энцефаломиелита / К. К. Ганина, Ю. Л. Дугина, К. С. Жаберт, И. А. Эртузин, О. И. Эпштейн, И. Н. Абдурасулова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 78–82.
11. Гиоева, Ф. К. Моторный белок кинезин: молекулярные основы многофункциональности / Ф. К. Гиоева, А. Д. Минин // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14, № 3. – С. 42–49.
12. Голосная, Г. С. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных / Г. С. Голосная, А. С. Петрухин, Т. М. Красильщикова, Д. И. Албагачиева, А. Л. Эрлих, С. В. Трепилец, А. Б. Карпенко, А. Ю. Герасимов, А. С. Трифонова // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 20–25.
13. Голосная, Г. С. Диагностическое значение уровня трофических факторов у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г. С. Голосная, А. В. Яковлева, А. Л. Заплатников, О. Е. Мачевская, С. В. Трепилец, Е. Н. Дьяконова, Е. В. Шниткова, И. В. Зольникова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 15–22.
14. Громада, Н. Е. Ультраструктурные морфологические изменения митохондрий в плаценте матери и пуповине недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела / Н. Е. Громада, Н. А. Холмогорова, С. В. Пичугова, Л. Г. Тулакина, Я. Б. Бейкин // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 4 (127). – С. 123–126.
15. Давыдов, В. В. Биохимия нервной ткани : учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов по специальности «Лечебное дело» / В. В. Давыдов, О. С. Комаров // ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – М. : Белый Ветер, 2018. – 56 с.

16. Девялтовская, М. Г. Аутоиммунные механизмы развития детского церебрального паралича / М. Г. Девялтовская // Наука о жизни и здоровье. – 2015. – № 1–2. – С. 73–75.
17. Демьянова, И. М. Маркеры повреждения нейронов и астроцитов в плазме крови новорожденных при церебральной ишемии разной степени тяжести / И. М. Демьянова, Т. Е. Таранушенко, А. Б. Салмина, О. С. Окунева, А. В. Моргун, Н. А. Малиновская, Г. А. Тагаева, Л. А. Шароглазова, И. А. Крицкая // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – № 2 (50). – С. 27–31.
18. Задворнов, А. А. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы / А. А. Задворнов, А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1 (15). – С. 47–57.
19. Захарова, Л. Н. Прогностическое значение нейроспецифических белков при перинатальном поражении головного мозга у новорожденных с экстремально низкой массой тела : автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Л. Н. Захарова – Екатеринбург, 2015. – 26 с.
20. Клименко, Л. Л. Нейроспецифические белки в этиопатогенезе ишемического инсульта у лиц позднего возраста / Л. Л. Клименко, А. А. Турна, М. С. Савостина, И. С. Баскаков, М. Н. Буданова, А. Н. Мазилина, А. И. Деев // Клиническая геронтология. – 2015. – Т. 21, № 9–10. – С. 69.
21. Моргун, А. В. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей / А. В. Моргун, Н. В. Овчаренко, Т. Е. Таранушенко, С. И. Устинова, О. С. Окунева, С. К. Антонова, Д. Ф. Гилязова, О. А. Успенская, А. Б. Салмина // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 3 (81). – С. 3–11.
22. Морозова, А. А. Особенности белкового состава миелиновой оболочки и осевых цилиндров аксонов периферического нерва в норме и при повреждении / А. А. Морозова, С. И. Пиняев, Э. С. Ревина // XLIV Огаревские чтения : мат-лы научной конференции: в 3 ч. Ч. 2 : Естественные науки (г. Саранск, 8–15 декабря 2015 г.) / отв. за выпуск П. В. Сенин. – Саранск : Изд-во Мордовского университета, 2016. – С. 206–211.
23. Нуржанова, З. М. Коморбидная патология при детском церебральном параличе и особенности реабилитационного процесса / З. М. Нуржанова, О. А. Башкина, М. А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 27–38.
24. Панова, М. С. Роль цитокинов и их генетического полиморфизма в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей / М. С. Панова, А. С. Панченко // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 6. – С. 99–104.
25. Петрова, Н. Н. Современные биологические методы диагностики психических расстройств / Н. Н. Петрова, Б. Г. Бутома. – М. : Издательский Центр «Академия», 2015. – 189 с.
26. Преображенская, И. С. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера и паркинсонизме с когнитивными нарушениями / И. С. Преображенская, В. П. Чехонин, Н. Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2001. – Т. 101, № 5. – С. 23–28.
27. Сахарнова, Т. А. Нейротрофический фактор головного мозга и его роль в функционировании центральной нервной системы / Т. А. Сахарнова, М. В. Ведунова, И. В. Мухина // Нейрохимия. – 2012. – Т. 29, № 4. – С. 269–277.
28. Светозарский, Н. Л. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы) / Н. Л. Светозарский, А. А. Артифксова, С. Н. Светозарский // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 5. – С. 24.
29. Семенов, А. С. Иммунопатологические и патохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга (детский церебральный паралич, алкогольный синдром плода) / А. С. Семенов, А. В. Скальный. – СПб. : Наука, 2009. – 368 с.
30. Серкина, Е. В. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным поражением ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту / Е. В. Серкина, О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. Ю. Сотникова, А. А. Никонов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 11. – С. 62–66.
31. Скворцов, И. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И. А. Скворцов, Н. А. Ермоленко. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 368 с.
32. Скворцова, В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / В. И. Скворцова // Врач. – 2004. – № 6. – С. 26–32.
33. Соколова, М. Г. Нейтрофины-маркеры репаративно-деструктивного процесса в ЦНС у детей, больных детским церебральным параличом / М. Г. Соколова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 93–96.
34. Таболин, В. А. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии / В. А. Таболин, Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева // Детская иммунология. – 2004. – № 1. – С. 1–14.
35. Таранушенко, Т. Е. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии / Т. Е. Таранушенко, О. С. Окунева, И. М. Демьянова, А. Б. Салмина, Н. А. Малиновская, Л. А. Шароглазова, И. А. Критская, А. В. Моргун // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 25–30.

36. Фегю, Н. Нейропротективные свойства опиоидных пептидов, в частности бета-эндорфина, при некоторых аутоиммунных эндокринопатиях / Н. Фегю, Л. Кожокаръ // *Studia Universitatis*. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 106–110.
37. Циркин, В. И. Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов / В. И. Циркин, С. И. Трухина, А. Н. Трухин // *Журнал медико-биологических исследований*. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 270–283.
38. Чегодаев, Д. А. Генетические аспекты патогенеза детского церебрального паралича / Д. А. Чегодаев, О. А. Львова, Д. А. Баранов // *Системная интеграция в здравоохранении*. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 52–60.
39. Чехонин, В. П. Иммуноферментный анализ нейронспецифической елоназы на основе моноклональных антител в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при невропсихических заболеваниях / В. П. Чехонин, И. А. Гурина, И. А. Рябухин // *Российский психиатрический журнал*. – 2000. – № 4. – С. 15–19.
40. Чехонин, В. П. Миелин-олигодендроглиоцитарный протейн: строение, функции, роль в патогенезе демиелинизирующих расстройств / В. П. Чехонин, А. В. Семенова, О. И. Турина, Т. Б. Дмитриева // *Биомедицинская химия*. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 411–423.
41. Чехонин, В. П. Основной белок миелина. Строение, свойства, функции, роль в диагностике демиелинизирующих заболеваний / В. П. Чехонин, О. В. Гурина, Т. Б. Дмитриева, А. В. Семенова, Е. А. Савченко, М. Э. Григорьев // *Вопросы медицинской химии*. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 549–563.
42. Чехонин, В. П. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / В. П. Чехонин, С. В. Лебедев, Д. В. Блинов, О. И. Гурина, А. В. Семенова, И. П. Лазаренко, С. В. Петров, И. А. Рябухин, С. О. Рогаткин, Н. Н. Володин // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 50–61.
43. Abbot, N. J. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier / N. J. Abbot, L. Ronnback, E. Hansson // *Nature Reviews. Neuroscience*. – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 41–53.
44. Blennow, M. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Sävman, P. Ilves, M. Thoresen, L. Rosengren // *Acta paediatrica*. – 2007. – Vol. 90, № 10. – P. 1171–1175.
45. Brouns, R. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients / R. Brouns, B. De Vil, P. Cras, D. De Surgeloose, P. Mariën, P. P. De Deyn // *Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 56, № 3. – P. 451–458.
46. Chan, S. J. Endogenous regeneration: Engineering growth factors for stroke / S. J. Chan, C. Love, M. Spector, S. M. Cool, V. Nurcombe, E. H. Lo // *Neurochemistry International*. – 2017. – Vol. 107. – P. 57–65.
47. Clarke, M. Childhood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome / M. Clarke, R. W. Newton, P. E. Klapper, H. Sutcliffe, I. Laing, G. Wallace // *Developmental Medicine Child Neurology*. – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 294–300.
48. Eggers, K. Polysialic acid controls NCAM signals at cell-cell contacts to regulate focal adhesion independent from FGF receptor activity / K. Eggers, S. Werneburg, A. Schertzinger, M. Abeln, M. Schiff, M. A. Scharenberg, H. Burkhardt, M. Mühlhoff, H. Hildebrandt // *J. Cell Sci*. – 2011. – Vol. 124, № 19. – P. 3279–3291.
49. Forgie, A. In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor / A. Forgie, F. Kuehnel, S. Wyatt, A. M. Davies // *Eur. J. Neurosci*. – 2000. – Vol. 12, № 2. – P. 670–676.
50. Gruden, M. A. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: Autoantibodies to A $\beta$ <sub>(25-35)</sub> oligomers, S100b and neurotransmitters / M. A. Gruden, T. B. Davidova, M. Malisaukas, R. D. Sewell, N. I. Voskresenskaya, K. Wilhelm, E. I. Elistratova, V. V. Sherstnev, L. A. Morozova-Roche // *Journal of Neuroimmunology*. – 2007. – Vol. 186, № 1–2. – P. 181–192.
51. Hatton, G. I. Glial-neuronal interactions in the mammalian brain / G. I. Hatton // *Advances in Physiology Education*. – 2002. – Vol. 26, № 1–4. – P. 225–237.
52. Kar, S. Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: Implications for Alzheimer's disease / S. Kar, S. P. Slowikowski, D. Westaway, H. T. Mount // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2004. – Vol. 29, № 6. – P. 427–441.
53. Kim, S. Y. Quantitative control of neuron adhesion at a neural interface using a conducting polymer composite with low electrical impedance / S. Y. Kim, K. M. Kim, D. Hoffman-Kim, H. K. Song, G. T. Palmore // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 16–21.
54. Leibinger, M. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration / M. Leibinger, A. Andreadaki, H. Diekmann, D. Fischer // *Cell Death Dis*. – 2013. – Vol. 4, № 9. – P. e805.
55. Marchi, N. Peripheral markers of blood-brain barrier damage / N. Marchi, M. Cavaglia, V. Fazio, S. Bhudia, K. Hallene, D. Janigro // *Clinica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 342, № 1–2. – P. 1–12.
56. Rosenstein, J. M. VEGF in the nervous system / J. M. Rosenstein, J. M. Krum, C. Ruhrberg // *Organogenesis*. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 107–114.
57. Sävman, K. Cytokine response in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation / K. Sävman, M. Blennow, H. Hagberg, E. Tarkowski, M. Thoresen, A. Whitelaw // *Acta Paediatr*. – 2007. – Vol. 91, № 12. – P. 1357–1363.

58. Soliman, A. M. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: early biochemical indicators /A. M. Soliman, R. A. Al-Gendy, H. Abdel-Moety// Australian J. Basic and Applied Sci. – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. 82–87.
59. Welch, R. D. Modeling the kinetics of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, and S100b concentrations in patients with traumatic brain injury / R. D. Welch, M. Ellis, L. M. Lewis, S. I. Ayaz, V. H. Mika, S. Millis, L. Papa // Neurotrauma. – 2017. –Vol. 34, № 11. –P. 1957–1971.

### References

1. Albagachieva D. I. Proapoptoticheskie faktory v strukture patogeneza gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya TsNS u novorozhdennykh detey. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Proapoptotic factors in the structure of the pathogenesis of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system in newborns. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Moscow, 2010, 31 p.
2. Beloborodova N. V., Dmitrieva I. B., Chernevskaya E. A. Diagnosticheskaya znachimost' belka S100B pri kriticheskikh sostoyaniyakh [Diagnostic Value of S100B Protein in Critical Conditions]. Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology], 2011, vol. 7, no. 6, pp. 72–76.
3. Blinov D. V. Belkovye markery gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya TsNS v perinatal'nom periode [Protein markers of the hypoxic-ischemic injury of the central nervous system in the perinatal period]. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya [Obstetrics, Gynecology and Reproduction], 2016, vol. 10, no. 2, pp. 55–63.
4. Blinov D. V., Terent'ev A. A. Belkovye markery gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya TsNS v perinatal'nom periode [Protein markers of the hypoxic-ischemic injury of the central nervous system in the perinatal period]. Neyrokimiya [Neurochemical Journal], 2013, vol. 30, no. 1, pp. 22–28.
5. Vasil'eva N. A., Pivovarov A. S. Motornye belki mikrotrubochek i mekhanizmy sinapticheskoy plastichnosti [Motor Proteins of Microtubules and Mechanisms of Synaptic Plasticity]. Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity], 2016, vol. 66, no. 2, pp. 148–162.
6. Vygovskaya L. E., Ural'pova E. V. Prognosticheskoe znachenie perinatal'nykh faktorov v razvitiy tserebral'noy patologii u nedonoshennykh detey [A prognostic value of perinatal factors in the development of cerebral organic pathology in premature children]. Manual'naya terapiya [The Manual Therapy Journal], 2018, vol. 69, no. 1, pp. 44–52.
7. Gaynetdinova D. D., Afandieva L. Z., Khakimova R. F. Osobennosti immunologicheskikh pokazateley u detey rannego vozrasta, bol'nykh spasticheskimi formami detskogo tserebral'nogo paralicha [Features of immunological status in young children, with spastic forms of infantile cerebral paralysis.]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2017, vol. 62, no. 5, pp. 153–157.
8. Gaynetdinova D. D., Ayzatulina D. V., Yusupova E. F. Sposob opredeleniya nestabil'nosti genoma u detey, bol'nykh detskim tserebral'nym paralichom s periventrikularnoy leykomalatsiyey [Method of determining genome instability in children with infantile cerebral paralysis with periventricular leukomalacia]. Patent RF, no. 2413226, 2011.
9. Gaysina, L. Z., Khakimova R. F., Gaynetdinova D. D. Kliniko-immunologicheskie i tsitogeneticheskie aspekty patogeneza spasticheskikh form detskogo tserebral'nogo paralicha [Clinico-immunologic and cytogenetic aspects of pathogenesis in spastic infantile cerebral paralysis]. Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology], 2012, vol. 14, no. 6, pp. 507–512.
10. Ganina K. K., Dugina Yu. L., Zhabert K. S., Ertuzin I. A., Epshteyn O. I., Abdurasulova I. N. Reliz-aktivnyye antitela k belku S100 sposobny korrektilirovat' lechenie eksperimental'nogo allergicheskogo entsefalomielita [Release-active antibodies to S100 protein are able to improve the experimental allergic encephalomyelitis]. Zhurnal nevrologii i psikhitarrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2015, vol. 115, no. 6, pp. 78–82.
11. Gioeva F. K., Minin A. D. Motornyy belok kinezin: molekulyarnye osnovy mnogofunktsional'nosti [Kinesin motor protein: molecular bases of multifunctionality]. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN [Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS], 2003, vol. 14, no. 3, pp. 42–49.
12. Golosnaya G. S., Petrukhin A. S., Krasil'shchikova T. M., Albagachieva D. I., Erlikh A. L., Trepilets S. V., Karpenko A. B., Gerasimov A. Yu., Trifonova A. S. Vzaimodeystvie neyrotroficheskikh i proapoptoticheskikh faktorov v patogeneze gipoksicheskogo porazheniya golovnoy mozga u novorozhdennykh [Interaction of neurotrophic and proapoptotic factors in the pathogenesis of hypoxic brain damage in newborns]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky], 2010, vol. 89, no. 1, pp. 20–25.
13. Golosnaya G. S., Yakovleva A. V., Zaplatnikov A. L., Machevskaya O. E., Trepilets S. V., D'yakonova E. N., Shnitkova E. V., Zol'nikova I. V. Diagnosticheskoe znachenie urovnya troficheskikh faktorov u novorozhdennykh s perinatal'nym gipoksicheskim porazheniem TsNS [Diagnostic value of trophic factors level in newborns with perinatal hypoxic CNS lesions]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky], 2017, vol. 96, no. 1, pp. 15–22.
14. Gromada N. E., Kholmogorova N. A., Pichugova S. V., Tulakina L. G., Beykin J. B. Ul'trastrukturnyye morfologicheskie izmeneniya mitokhondriy v platsente materi i pupovine nedonoshennykh novorozhdennykh s ochen' nizkoy massoy tela [The ultrastructural morphological changes of mitochondria in the placenta and umbilical cord in preterm infants with very low birth weight]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal], 2015, no. 4 (127), pp. 123–126.

15. Davydov V. V., Komarov O. S. Biokhimiya nervnoy tkani [Biochemistry of Nerve Tissue]. FGBOU VO RNIMU imeni N.I. Pirogova Minzdrava Rossii [Pirogov Russian National Research Medical University]. Moscow, Izdatel'stvo «Belyi Veter» [Publishing House “White Wind”], 2018, 56 p.
16. Devyaltovskaya M. G. Autoimmunnye mekhanizmy razvitiya detskogo tserebral'nogo paralicha [Autoimmune mechanisms in infantile cerebral paralysis]. Nauka o zhizni i zdorov'e [Life and health science], 2015, no. 1-2, pp. 73–75.
17. Dem'yanova I. M., Taranushenko T. E., Salmina A. B., Okuneva O. S., Morgun A. V., Malinovskaya N. A., Tagaeva G. A., Sharoglazova L. A., Kritskaya I. A. Markery povrezhdeniya neyronov i astrotsitov v plazme krovi novorozhdennykh pri tserebral'noy ishemii raznoy stepeni tyazhesti [Markers of neuron and astrocytes damage in the blood serum of newborns with different degree of cerebral ischemia]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie [Siberian Medical Review], 2008, no. 2 (50), pp. 27–31.
18. Zadornov A. A., Golomidov A. V., Grigor'ev E. V. Biomarkery perinatal'nogo porazheniya tsentral'noy nervnoy sistemy [Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system]. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training], 2017, no. 1 (15), pp. 47–57.
19. Zakharova, L. N. Prognosticheskoe znachenie neyrospetsificheskikh belkov pri perinatal'nom porazhenii golovnogogo mozga u novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The prognostic value of neurospecific proteins in perinatal brain damage in newborns with extremely low body weight. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Ekaterinburg, 2015, 26 p.
20. Klimenko L. L., Turna A. A., Savostina M. S., Baskakov I. S., Budanova M. N., Mazilina A. N., Deev A. I. Neyrospetsificheskie belki v etiopatogeneze ishemicheskogo insulta u lits pozdnego vozrasta [Neurospecific proteins in the etiopathogenesis of ischemic stroke in patients of late age]. Klinicheskaya gerontologiya [Clinical gerontology], 2015, vol. 21, no. 9-10, p. 69.
21. Morgun A. V., Ovcharenko N. V., Taranushenko T. E., Ustinova S. I., Okuneva O. S., Antonova S. K., Gilyazova D. F., Uspenskaya O. A., Salmina A. B. Markery apoptoza i neyrospetsificheskie belki v diagnostike perinatal'nykh porazheniy tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh detey [Markers of apoptosis and neurospecific proteins in the diagnosis of perinatal lesions of central nervous system in newborns]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. [Siberian Medical Review], 2013, no. 3 (81), pp. 3–11.
22. Morozova A. A., Pinyaev S. I., Revina E. S. Osobennosti belkovogo sostava mielinovoy obolochki i osevykh tsilindrov aksonov perifericheskogo nerva v norme i pri povrezhdenii [Features of the protein composition of the myelin sheath and axial cylinders of the axons of the peripheral nerve are normal and with damage]. Materialy nauchnoy konferentsii “XLIV Ogarevskie chteniya” v 3 chastyakh. Chast' 2. Estestvennye nauki [Materials of scientific conference “XLIV Ogarev readings” in 3 parts. Part 2. Natural sciences. Saransk, December 8–15, 2015). Saransk, Mordovian University Press, 2016, pp. 206–211.
23. Nurzhanova Z. M., Bashkina O. A., Samotruyeva M. A. Komorbidnaya patologiya pri detskom tserebral'nom paraliche i osobennosti reabilitatsionnogo protsessa [Comorbid pathology in infantile cerebral palsy and features of the rehabilitation process]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2019, vol. 14, no. 1, pp. 27–38.
24. Panova M. S., Panchenko A. S. Rol' tsitokinov i ikh geneticheskogo polimorfizma v razvitii gipoksicheski-ishemicheskoy entsefalopatii u donoshennykh novorozhdennykh detey [The role of cytokines and their genetic polymorphism in the development of hypoxic- ischemic encephalopathy among full-term newborn children]. Pediatr [Pediatr], 2017, vol. 8, no. 6, pp. 99–104.
25. Petrova N. N., Butoma B. G. Sovremennye biologicheskie metody diagnostiki psikhicheskikh rasstroystv [Modern biological methods for the diagnosis of mental disorders]. Moscow, Izdatel'skiy tsentr “Akademiya” [Publishing house “Academia”], 2015, 189 p.
26. Preobrazhenskaya I. S., Chekhonin V. P., Yakhno N. N. Pronitsaemost' gematoentsefalicheskogo bar'era pri bolezni Al'tsgeymera i parkinsonizme s kognitivnymi narusheniyami [Permeability of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease and Parkinsonism with cognitive impairment]. Zhurnal nevrologii i psikhologii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2001, vol. 101, no. 5, pp. 23–28.
27. Sakharnova T. A., Vedunova M. V., Mukhina I. V. Neytroficheskiy faktor golovnogogo mozga i ego rol' v funktsionirovanii tsentral'noy nervnoy sistemy [Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its role in the functioning of the central nervous system]. Neyrokimiya [Neurochemical Journal], 2012, vol. 29, no. 4, pp. 269–277.
28. Svetozarskiy N. L., Artifeksova A. A., Svetozarskiy S. N. Faktor rosta endoteliya sudov: biologicheskie svoystva i prakticheskoe znachenie (obzor literatury) [Growth promoting factor of endothelium of vessels: biological properties and practical value (literature review)]. Meditsina i obrazovanie v Sibiri [Journal of Siberian Medical Sciences], 2015, no. 5, p. 24.
29. Semenov A. S., Skal'nyy A. V. Immunopatologicheskie i patokhimicheskie aspekty patogeneza perinatal'nogo porazheniya mozga (detskiy tserebral'nyy paralich, alkogol'nyy sindrom ploda) [Immunopathological and pathochemical aspects of the pathogenesis of perinatal brain damage (cerebral palsy, fetal alcohol syndrome)]. Saint Petersburg, Nauka, 2009, 368 p.
30. Serkina E. V., Gromova O. A., Torshin I. Yu., Sotnikova N. Yu., Nikonov A. A. Tserebrolizin oblegchaet sostoyanie bol'nykh s perinatal'nym porazheniem TsNS cherez modulyatsiyu autoimmuniteta i antioksidantnuyu zashchitu [Cerebrolysin alleviates perinatal CNS disorders through the autoimmune modulation and antioxidant protection]. Zhurnal nevrologii i psikhologii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2008, vol. 108, no. 11, pp. 62–66.

31. Skvortsov I. A., Ermolenko N. A. Razvitiye nervnoy sistemy u detey v norme i patologii [The development of the nervous system in children is normal and pathological]. Moscow, MEDpress-inform [Publishing house "MEDpress-inform"], 2003, 368 p.
32. Skvortsova V. I. Neyroprotektivnaya terapiya ishemicheskogo insulta [Neuroprotective therapy for ischemic stroke]. Vrach [The Doctor], 2004, no. 6, pp. 26–32.
33. Sokolova M. G. Neytrofyny-markery reparativno-destruktivnogo protsessa v TsNS u detey, bol'nykh detskim tserebral'nym paralichom [Neurotrophins-markers reparative-destructive processes in children with cerebral palsy]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova [Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov], 2015, vol. 7, no. 1, pp. 93–96.
34. Tabolin V. A., Volodin N. N., Degtyareva M. V. Aktual'nye voprosy perinatal'noy immunologii [Actual issues of perinatal immunology]. Detskaya immunologiya [Pediatric Immunology], 2004, no. 1, pp. 1–14.
35. Taranushenko T. E., Okuneva O. S., Dem'yanova I. M., Salmina A. B., Malinovskaya N. A., Sharoglazova L. A., Kritskaya I. A., Morgun A. V. Urovni belkov neyronal'noy i glial'noy prirody v krovi novorozhdennykh pri tserebral'noy ishemii [Protein levels of neuronal and glial nature in the blood of newborns with cerebral ischemia]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky], 2010, vol. 89, no. 1, pp. 25–31.
36. Fegyú N., Kozhokar' L. Neyroprotektivnye svoystva opioidnykh peptidov, v chastnosti beta-endorfina, pri nekotorykh autoimmunnykh endokrinopatiyakh [Neuroprotective properties of opioid peptides, in particular beta-endorphin, in some autoimmune endocrinopathies]. Studia Universitatis [Studia Universitatis], 2013, vol. 21, no. 1, pp. 106–110.
37. Tsirkin V. I., Trukhina S. I., Trukhin A. N. Oksitotsin: sintez, vydelenie, metabolizm i regulyatsiya etikh protsessov [Oxytocin: synthesis, release, metabolism and the regulation of these processes]. Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy [Journal of Medical and Biological Research], 2018, vol. 6, no. 3, pp. 270–283.
38. Chegodaev D. A., L'vova O. A., Baranov D. A. Geneticheskie aspekty patogeneza detskogo tserebral'nogo paralicha [Cerebral palsy – genetic aspects of pathogenesis]. Sistemnaya integratsiya v zdravookhraneni [System Integration in Health Care], 2012, vol. 17, no. 3, pp. 52–60.
39. Chekhonin V. P., Gurina I. A., Ryabukhin I. A. Immunofermenntnyy analiz neyrospecificheskoyelonazy na osnove monoklonal'nykh antitel v otsenke pronitsaemosti gematoentsefaliticheskogo bar'era pri nervnopsikhicheskikh zabolevaniyakh [Enzyme-linked immunosorbent assay of neuron-specific enolase based on monoclonal antibodies in assessing the permeability of the blood-brain barrier in neuropsychiatric diseases]. Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry], 2000, no. 4, pp. 15–19.
40. Chekhonin V. P., Semenova A. V., Turina O. I., Dmitrieva T. B. Mielin-oligodendroglitsitarnyy protein: stroenie, funktsii, rol' v patogeneze demieliniziruyushchikh rassstroystv [Myelin oligodendroglial glycoprotein: the structure, functions, role in pathogenesis of demyelinating diseases]. Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical chemistry], 2003, vol. 49, no. 5, pp. 411–423.
41. Chekhonin V. P., Gurina O. V., Dmitrieva T. B., Semenova A. V., Savchenko E. A., Grigor'ev M. E. Osnovnoy belok mielina. Stroenie, svoystva, funktsii, rol' v diagnostike demieliniziruyushchikh zabolevaniy [Myelin basic protein. Structure, physico-chemical properties, biological function and diagnostic significance for the demyelinating diseases]. Voprosy meditsinskoy khimii [Biomedical chemistry], 2000, vol. 46, no. 6, pp. 549–563.
42. Chekhonin V. P., Lebedev S. V., Blinov D. V., Gurina O. I., Semenova A. V., Lazarenko I. P., Petrov S. V., Ryabukhin I. A., Rogatkin S. O., Volodin N. N. Patogeneticheskaya rol' narusheniya pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era dlya neyrospecificheskikh belkov pri perinatal'nykh gipoksicheski-ishemicheskikh porazheniyakh tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh [A pathogenetic role of impaired permeability of the hematoencephalic barrier for neurospecific proteins in perinatal hypoxic-ischemic damages of the central nervous system in neonates]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2004, vol. 3, no. 2, pp. 50–61.
43. Abbot N. J., Ronnback L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. Nature Reviews. Neuroscience, 2006, vol. 7, no. 1, pp. 41–53.
44. Blennow M., Sävman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. Acta paediatrica, 2007, vol. 90, no. 10, pp. 1171–1175.
45. Brouns R., De Vil B., Cras P., De Surgeloose D., Mariën P., De Deyn P. P. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. Clinical Chemistry, 2010, vol. 56, no. 3, pp. 451–458.
46. Chan S. J., Love C., Spector M., Cool S. M., Nurcombe V., Lo E. H. Endogenous regeneration: Engineering growth factors for stroke. Neurochemistry International, 2017, vol. 107, pp. 57–65.
47. Clarke M., Newton R. W., Klapper P. E., Sutcliffe H., Laing I., Wallace G. Childhood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome. Developmental Medicine Child Neurology, 2006, vol. 48, no. 4, pp. 294–300.
48. Eggers K., Werneburg S., Schertzinger A., Abeln M., Schiff M., Scharenberg M. A., Burkhardt H., Mühlhoff M., Hildebrandt H. Polysialic acid controls NCAM signals at cell-cell contacts to regulate focal adhesion independent from FGF receptor activity. J. Cell Sci., 2011, vol. 124, no. 19, pp. 3279–3291.
49. Forgie A., Kuehnel F., Wyatt S., Davies A. M. In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor. Eur. J. Neurosci., 2000, vol. 12, no. 2, pp. 670–676.

50. Gruden M. A., Davidova T. B., Malisaukas M., Sewell R. D., Voskresenskaya N. I., Wilhelm K., Elistratova E. I., Sherstnev V. V., Morozova-Roche L. A. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: Autoantibodies to A $\beta$ <sub>(25-35)</sub> oligomers, S100b and neurotransmitters. *Journal of Neuroimmunology*, 2007, vol. 186, no. 1-2, pp. 181–192.
51. Hatton G. I. Glial-neuronal interactions in the mammalian brain. *Advances in Physiology Education*, 2002, vol. 26, no. 1-4, pp. 225–237.
52. Kar S., Slowikowski S. P., Westaway D., Mount H. T. Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: Implications for Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2004, vol. 29, no. 6, pp. 427–441.
53. Kim S. Y., Kim K. M., Hoffman-Kim D., Song H. K., Palmore G. T. Quantitative control of neuron adhesion at a neural interface using a conducting polymer composite with low electrical impedance. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 16–21.
54. Leibinger M., Andreadaki A., Diekmann H., Fischer D. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration. *Cell Death Dis.*, 2013, vol. 4, no. 9, pp. e805.
55. Marchi N., Cavaglia M., Fazio V., Bhudia S., Hallene K., Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clinica Chimica Acta*, 2004, vol. 342, no. 1-2, pp. 1–12.
56. Rosenstein J. M., Krum J. M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system. *Organogenesis*, 2010, vol. 6, no. 2, pp. 107–114.
57. Sävman K., Blennow M., Hagberg H., Tarkowski E., Thoresen M., Whitelaw A. Cytokine response in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Acta Paediatr*, 2007, vol. 91, no. 12, pp. 1357–1363.
58. Soliman A. M., Al-Gendy R. A., Abdel-Moety H. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: early biochemical indicators. *Australian J. Basic and Applied Sci.*, 2011, vol. 5, no. 5, pp. 82–87.
59. Welch R. D., Ellis M., Lewis L. M., Ayaz S. I., Mika V. H., Millis S., Papa L. Modeling the kinetics of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, and S100b concentrations in patients with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2017, vol. 34, no. 11, pp. 1957–1971.

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика  
(медицинские науки)

УДК 616.8-009.85-053.36

DOI 10.17021/2020.15.1.48.57

© Е.И. Каширская, П.В. Логинов, Е.Б. Мавлютова, 2020

## НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РЕГУЛЯЦИИ И ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

**Каширская Елена Игоревна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

**Логинов Павел Вадимович**, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

**Мавлютова Елена Борисовна**, ассистент кафедры химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

Нейротрофические факторы участвуют в регуляции роста, развития, дифференцировки и выживания нервных клеток, а также в процессах их адаптации к экзогенным воздействиям. Фактор роста нервов является доминирующим нейротрофическим фактором, действующим на симпатические и сенсорные нейроны и обеспечивающим трофическую поддержку нейронов базального переднего мозга. Нейротрофический фактор мозга – один из наиболее изученных нейротрофических факторов центральной нервной системы, способен вызвать рост нейронов, аксонов и дендритов, участвует в формировании синапсов. Многие психические и нейродегенеративные расстройства связаны с изменением уровней фактора роста нервов и нейротрофического фактора мозга и с измененной экспрессией их рецепторов. Введение фактора роста нервов частично снижает холинергическую атрофию у пожилых грызунов. Также показано, что как избыточная, так и недостаточная экспрессия нейротрофического фактора мозга отмечается не только у детей с нейродегенеративными и психическими