

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© М.С. Панова, А.С. Панченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита

Для цитирования: Панова М.С., Панченко А.С. Маркеры повреждения центральной нервной системы у детей. Современное состояние проблемы // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 3. – С. 93–99. <https://doi.org/10.17816/PED11393-99>

Поступила: 07.04.2020

Одобрена: 19.05.2020

Принята к печати: 23.06.2020

В структуре детской заболеваемости и смертности патология центральной нервной системы занимает одно из ведущих мест. В современном мире диагностика заболеваний нервной системы основывается не только на тщательном сборе анамнеза, выявлении определенных неврологических симптомов при объективном обследовании ребенка и данных различных методов нейровизуализации, но и использовании различных лабораторных методов исследования с определением специфических маркеров, которые указывают на патологический процесс, происходящий в тканях головного и спинного мозга. В статье представлены современные данные отечественных и зарубежных литературных источников о биохимических показателях, указывающих на нейроповреждение, а также их роль в условиях гомеостаза и перспективы дальнейшего исследования. Изучение таких маркеров, как нейротрофический фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, моноцитарный хемотаксический протеин, триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1, триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-2, трансформирующий фактор роста, фракталкин, фактор роста нервов является перспективным направлением в диагностике повреждения нервной ткани. Определение уровня этих маркеров у пациентов позволит выявлять наличие повреждения нервной ткани, его степень выраженности, а следовательно, подобрать правильную индивидуальную терапию для каждого конкретного ребенка, тем самым предупреждая развитие тяжелых неврологических последствий.

Ключевые слова: нейроповреждение; дети; нейротрофический фактор роста; сосудистый эндотелиальный фактор роста; моноцитарный хемотаксический протеин; триггерный рецептор; трансформирующий фактор роста; фракталкин; фактор роста нервов.

CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE MARKERS IN CHILDREN: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© M.S. Panova, A.S. Panchenko

Chita State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chita, Russia

For citation: Panova MS, Panchenko AS. Central nervous system damage markers in children: current state of the problem. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(3):93-99. <https://doi.org/10.17816/PED11393-99>

Received: 07.04.2020

Revised: 19.05.2020

Accepted: 23.06.2020

Pathology of the central nervous system (CNS) occupies one of the leading places in the structure of childhood morbidity and mortality. In the modern world the diagnosis of central nervous system diseases is based not only on the a thorough history, identification of certain neurological symptoms during an objective medical examination of the child and data from various neuroimaging methods, but also on the use of laboratory research methods with the identification of specific markers which indicate a pathological process occurring in the tissues of the brain and spinal cord. The article presents modern data on the biochemical parameters indicating damage to the nervous tissue, as well as their role in conditions of homeostasis and the prospects for further research. We analyzed the latest domestic and foreign literature on the properties and role of such indicators as neurotrophic growth factor, vascular endothelial growth factor, monocytic chemotactic protein, trigger receptor expressed on myeloid cells-1, trigger receptor expressed on myeloid cells-2, transforming growth factor, fractalkin, a nerve growth factor, which is a promising direction in the study of damage to nerve tissue. We can conclude that a study of the level of these markers will help diagnose the presence of damage to the nerve tissue, its severity, and therefore, select the right individual therapy for each specific child, thereby preventing the development of severe neurological consequences.

Keywords: neurodamage; children; neurotrophic growth factor; vascular endothelial growth factor; monocytic chemotactic protein; trigger receptor; transforming growth factor; fractalkin; nerve growth factor.

Среди причин появления детской инвалидности частота поражения центральной нервной системы (ЦНС) составляет 50 %, из них 40 % — это дети-инвалиды на фоне перинатальных поражений ЦНС (ППЦНС) [4]. Проявляющаяся неврологическая симптоматика вследствие поражения головного мозга приводит к социальной дезадаптации детей и, соответственно, снижению качества их жизни уже в раннем возрасте. Однако последствия гипоксического поражения головного мозга могут проявиться и в старшем возрасте (после 7 лет и позднее) [11, 33]. В связи с этим детей с отягощенным анамнезом (например, внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах и т. п.) необходимо не только более тщательно обследовать объективно, выявляя на ранних этапах отклонения в нервно-психическом развитии, но и дополнительно исследовать их на различные маркеры повреждения ЦНС. Ранняя лабораторная диагностика поражения нервной ткани позволит разработать индивидуальный подход к лечению и реабилитации детей с ППЦНС.

Разрабатывая патогенетически обоснованную профилактику и коррекцию постгипоксических состояний, важно тщательно изучить процессы повреждения нейронов и выявить факторы, которые защищают их от разрушительного действия гипоксии. Нервная ткань способна к регенерации. Одними из веществ, способствующих этому процессу, являются нейротрофины [4, 30].

Нейротрофический фактор роста (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) — вещество, экспрессирующееся как в развивающемся, так и в зрелом мозге. Синтезируется BDNF в нейронах, тромбоцитах, астроцитах, клетках микроглии, эндотелия, печени [1, 4, 5]. В первые сутки после инсульта в очаге выявляются редкие диффузно расположенные астроцитоподобные клетки, сопровождающие микрососуды [13]. В более глубоких слоях — пирамидные нейроны с повышенной иммунореактивностью к BDNF. В конце третьей недели формируется глиоз и участки резорбции некротизированной мозговой ткани. В зоне пенумбры и поверхностных слоях количество BDNF-иммунопозитивных нейронов возрастает. Модель церебральной ишемии у крыс показала повышенное содержание BDNF в гиппокампе через 12–24 ч после 8-минутной остановки сердца при асфиксии, а в черной субстанции через 1 неделю [1, 3, 5, 9]. Снижение BDNF ассоциировано с развитием различных нейродегенеративных заболеваний. Он детерминирует участие каннабиноидов в дофаминовых реакциях, ответственных за пластичность мышления и ассоциативное обучение [9]. У молодых людей, ввиду высоких регенеративных способностей, снижение

когнитивных функций коррелировало с повышением уровня BDNF. Чем выраженнее двигательные нарушения имеют дети с ДЦП, тем ниже у них уровень BDNF с достоверным увеличением после курса реабилитации, то есть он участвует в восстановлении функций мозга [12]. Тем не менее нейротрофины не нашли широкого применения в клинике из-за отсутствия способа доставки экзогенного нейротрофического фактора к поврежденному локусу мозга и их большие молекулы не могут проникнуть через гематоэнцефалический барьер, медленно инактивируясь ферментами крови.

Фактор роста нервов (Nerve Growth Factor, NGF) — нейротрофин, играющий роль в процессах гибели клеток, их выживания, ангиогенезе, воспалении и ремоделирования тканей [10, 31]. При повреждении эндотелиальных клеток сосудов оксидативным стрессом NGF проявляет ангиопротекторную и антиапоптотическую активность [10]. NGF может быть хорошим диагностическим маркером степени выраженности неврологического дефицита у детей первого года жизни. Чем тяжелее было поражение ЦНС у младенцев 1–3 мес. жизни, тем больше повышался уровень NGF. В этом же исследовании у 4–6-месячных детей уровень NGF был в разы меньше, что является прогностически неблагоприятным признаком и отражает более тяжелое поражение тканей головного мозга в данной группе детей [7]. У детей с аутизмом после комплексного санаторно-курортного лечения, включая дельфинотерапию, отмечался подъем β -эндорфина и повышение NGF [3]. Этот нейротрофин также играет главную роль в пренатальном и постнатальном развитии мозга и может повлиять на исходы родов и развитие нервной системы. Одно из исследований показало, что в пуповинной крови доношенных новорожденных детей среднего развития и крупных к сроку гестации уровень NGF статистически не различался, а у младенцев с низким весом к сроку гестации этот фактор был гораздо ниже. В возрасте 4 мес. дети с низким весом при рождении, находящиеся на искусственном вскармливании, также показали более низкие результаты по сравнению с детьми, получающими грудное вскармливание. Действительно, ряд исследований сообщали о более высоких концентрациях трофических факторов в материнском молоке, чем в других биологических жидкостях в разные периоды созревания. Таким образом, можно предположить, что высокие уровни NGF у детей, вскармливаемых грудным молоком, могут отражать присутствие более высокого количества в нем NGF, выступая в качестве компенсаторного механизма, направленного на сохранение и/или улучшение когнитивной

функции у детей. У детей, вскармливаемых грудью, более высокий индекс психомоторного развития по сравнению с детьми, получающими молочную смесь. Поддержание повышенных концентраций NGF у детей с помощью грудного вскармливания в первые месяцы жизни может стать одним из способов предотвращения развития когнитивных нарушений [31, 32].

У детей с расстройствами аутистического спектра выявлено снижение уровня NGF и его высокие корреляционные связи с показателем серотонина. Эти данные говорят о том, что реализация нейропротективных свойств серотонинергической модулирующей системы головного мозга опосредована усилением транскрипции нейротрофинов [14].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) — один из представителей семейства структурно близких между собой белков [8]. Это семейство включает 5 видов: фактор роста плаценты, VEGF-A/B/C/D, VEGF-A, стимулирует ангиогенез и нейрогенез наряду с нейропротекцией. После ишемии VEGF-A индуцирует нейрогенез. Такая функция данной молекулы делает ее привлекательной для использования с терапевтической целью в лечении ишемии головного мозга, но только в отсроченной фазе патологического процесса (поскольку в раннем периоде этот фактор также ответствен за некоторые повреждающие процессы, такие как отек мозга и усиление проницаемости гематоэнцефалического барьера) [22].

VEGF регулирует пластичность мозга, рекрутирование и пролиферацию нейрональных предшественников, которые позволяют ткани адаптироваться после инсульта. Быстрая секреция VEGF способствует повреждению эндотелия после ишемического события, раннее ингибирование VEGF снижает проницаемость сосудов и вместе с уменьшением объема инфаркта, и повышением функционирования нейронов [41]. VEGF играет важную роль в регуляции нейровоспаления. Микроглия в хронически пораженных областях ЦНС усиливает экспрессию VEGF [23, 26]. У новорожденных ангиогенез происходит вдоль градиента концентрации VEGF и в течение 4–7 дней после церебральной ишемии на границе ишемического ядра, что может иметь важное значение для восстановления мозга после ишемии [21, 26]. У детей разного возраста с ишемией головного мозга было выявлено значительное увеличение концентрации VEGF в остром периоде по сравнению со здоровыми. Самые высокие уровни данного фактора были у детей с тяжелыми клиническими проявлениями (парез, паралич, нарушение сознания, эпилепсия). Благодаря наличию таких нейропротективных эф-

фектов VEGF в последнее время рассматривают в качестве терапии постгипоксических состояний в реабилитационном периоде [34].

Наиболее перспективным терапевтическим направлением является модуляция воспалительного ответа путем ограничения его нейротоксического эффекта, усиление нейропротекторных свойств и стимулирование регенерации поврежденной нервной ткани. Что касается широкого спектра медиаторов воспаления, связанных с функциями ЦНС, хемокинам приписывают все новые роли как в физиологических, так и патологических состояниях. Разнонаправленное действие нейрохемокинов включает участие в эмбриогенезе нервной системы, модуляцию синаптической проводимости, пластичность, а также их функцию в патогенезе нейродегенеративных расстройств.

Моноцитарный хемотаксический протеин (CCL2) — цитокин, относящийся к группе CC-хемокинов и являющийся наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов, Т-клеток памяти и дендритных клеток. Он секретируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками, фибробластами, эндотелиоцитами и другими клетками, вовлекаясь в том числе и в патогенез нейродегенеративных заболеваний [6, 42]. Так, экспрессия CCL2 в глиальных клетках возрастает при эпилепсии, ишемии мозговой ткани, болезни Альцгеймера, экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и черепно-мозговых травмах [20, 42]. Совместно с другими цитокинами CCL2 включается в патофизиологический процесс перинатального ишемического инсульта [25].

Было выявлено повышение CCL2 при тяжелых наследственных заболеваниях, сопровождающихся в том числе разрушением ЦНС: болезнь Сандхофа, Фарбера и Гоше [40].

Хемокин CX3CL1 (фракталкин) и его рецептор CX3CR1 экспрессируются иммунными и неиммунными клетками. В мозге CX3CL1 в основном экспрессируется нейронами, а в случае воспалительного процесса — в астроцитах [28]. CX3CR1 экспрессируется в паренхимной микроглии и периваскулярных, субдуральных макрофагах менингеального и сосудистого сплетения. Структурная связь сигналов передачи CX3CL1–CX3CR1 отражает влияние на синаптическую передачу в определенных нейроанатомических областях, в таких процессах, как обучение, память и поведение. CX3CL1 защищает головной мозг при возникновении ишемии путем сдерживания воспаления и организации нейропротективного ответа [29, 35]. Высокие уровни CX3CL1 постоянно продуцируются нейронами в пределах конечного и промежуточного мозга,

в коре головного мозга, гиппокампе, миндалинах, базальных ганглиях и обонятельной луковицы. В желудочковой системе их экспрессия связана с сосудистым сплетением. У новорожденных мышцей после ишемии мозга воспалительные хемокины, такие как CCL1, CCL17 и CXCL12, были временно усилены через 24 ч после повреждения головного мозга. Повышенная продукция других хемокинов, включая CCL5, CCL9, и CXCL1, была продлена до 3 недель после повреждения головного мозга, большинство же из них со временем исчезло. В ответ на введение клеток пуповинной крови регистрировалось дополнительное увеличение уровней CCL2, CCL12, CCL20 и CX3CL1, что может быть связано с новым рекрутированием и дифференцировкой нервных стволовых клеток, что приводит к индукции регенерации ткани [19].

Триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелиоидных клетках-1,2 (TREM-1,2), являются врожденными иммунными рецепторами [38]. TREM-1 признан критическим иммуномодулятором при воспалении инфекционной и неинфекционной этиологии [43], играет роль в высвобождении провоспалительных цитокинов и Т-клеток. Кроме того, TREM-1 был представлен как связанный с гипоксией белок, участвующий в активации дендритных клеток. Гипоксическая опухолевая среда модулирует экспрессию TREM-1, приводя к иммуносупрессии. Экспрессия микроглией TREM-1 повышается после ишемического повреждения головного мозга. Блокирование TREM-1 может усиливать клеточную пролиферацию и синаптическую пластичность, что приводит к долгосрочному улучшению функциональной активности нейронов [38, 39].

TREM2 — рецептор клеточной поверхности, играющий важную роль в фагоцитозе и функционировании микроглии. Он активируется нуклеотидами и липидными медиаторами, ключевыми факторами, которые секретируются в гипоксической среде апоптотическими нейронами. Кроме того, TREM2 стимулирует прорегенерирующий сдвиг фенотипа [25]. Он участвует в ингибировании процессов нейродегенерации, например, при болезни Насу-Хакола (поликистозная липомембранозная остеодисплазия со склерозирующей лейкоэнцефалопатией), которая развивается у людей с мутацией или потерей функции в гене *TREM2*. У данной категории людей образуются костные кисты из-за дисфункциональных остеокластов и возникают прогрессирующая деменция, моторная дисфункция, судороги с сокращением продолжительности жизни. Дефицит TREM2 предполагает более неблагоприятный исход при ишемическом повреждении головного мозга. В эксперименте модели рассеянного

склероза с аутоиммунным энцефаломиелитом было выяснено, что макрофаги, полученные при сверхэкспрессии TREM2, продемонстрировали усиление фагоцитоза апоптотических нейронов, в результате исход заболевания был более благоприятный. Ингибирование активации TREM2 отрицательно влияет на исход энцефаломиелита [24, 27, 37, 40]. В условиях окклюзии средней мозговой артерии и реперфузии уровень TREM2 повышается в первичной микроглии и в зоне ишемической полутени коры головного мозга. TREM2 защищает от церебральной ишемии и реперфузионного повреждения через аспект постишемического воспалительного ответа и апоптоза нейронов. В связи с вышесказанным, фармакотерапия TREM2 для подавления воспалительного ответа может обеспечить новый подход для разработки стратегий лечения различных цереброваскулярных заболеваний [24, 25, 27, 36, 38].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) — цитокин, участвующий в регуляции роста, адгезии, миграции, апоптозе, пролиферации и дифференциации [18]. Присутствуют в трех сходных по эффектам изоформах: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 [2]. Он принимает участие в развитии многих заболеваний человека, в том числе и патологии ЦНС [18]. TGF- β играет роль в глиальной дифференцировке, эмбриональном и взрослом нейрогенезе, выживании и миграции нейронов, фиксации радиального глиального слоя, формировании гематоэнцефалического барьера [15, 16, 18]. При дефиците TGF- β повышается гибель нейронов и микроглиоз в мозжечке [18]. Данный цитокин играет большую роль в раннем постнатальном развитии мозжечка, при изменении его структуры и функции возникают эмоциональные, когнитивные нарушения у пациентов с психоневрологическими расстройствами [17, 18]. У больных с аутизмом на фоне проводимой терапии с положительной динамикой в виде снижения неврологического дефицита наблюдалось увеличение концентрации TGF- β [18].

Таким образом, существует множество маркеров, указывающих на повреждение нервной ткани. Определение уровней этих показателей у детей из групп риска по развитию неврологических заболеваний поможет предотвратить возникновение клинических симптомов, не снижая тем самым качество их жизни в будущем. Анализ же маркеров нейроповреждения у детей с установленными неврологическими диагнозами позволит контролировать качество проводимого лечения, корректировать его и не допускать тяжелых исходов заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Н.П., Громова О.А., Пепеляев Е.Г., и др. Взаимосвязь когнитивных нарушений и уровня BDNF у лиц молодого возраста // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 39–43. [Belousova NP, Gromova OA, Pepelyaev EG, et al. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017;16(4):39-43. (In Russ.)]
2. Воронина Л.П., Шварц Ю.Г., Якушев Р.Б., Полунина Е.А. Анализ уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ при хронической сердечной недостаточности // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13. – № 3. – С. 9–15. [Voronina LP, Shvarts YuG, Yakushev RB, Polunina EA. Analysis of the level of transforming growth factor $\beta 1$ in chronic heart failure. *Astrakhan medical journal*. 2018;13(3):9-15. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17021/2018.13.3.9.15>.
3. Голубова Т.Ф., Цукурова Л.А., Нуволи 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. – Т. 23. – № 4. – С. 83–87. [Golubova TF, Tsukurova LA, Nuvoli AV, Vlasenko SV. Otsenka sostoyaniya opioidnoy sistemy u detey s autizmom i dinamika ee pokazateley v protsesse del'finiterapii. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2017;23(4):83-87. (In Russ.)]
4. Дочкина Е.С., Устинова А.В., Таранушенко Т.Е. Анализ перинатального периода и поражений ЦНС у детей с ДЦП // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 5. – С. 41–47. [Dochkina ES, Ustinova AV, Taranushenko TE. Analysis of perinatal period and damage of CNS in children with CP. *Siberian medical review*. 2018;(5):41-47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-5-41-47>.
5. 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. Электронное издание. – 2018. – № 4. – С. 235–241. [Korobtsov AV, Kalinichenko SG, Matveeva NYu. Characterization of neurotrophins and their localization in the neocortex of rats with acute experimental ischemia. *Journal of new medical technologies*. 2018;(4):235-241. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16130>.
6. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35. – № 3. – С. 99–105. [Kolotov KA, Rasputin PG. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine (review of literature). *Perm medical journal*. 2018;35(3):99-105. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/pmj35399-105>.
7. Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Бугримов Д.Ю., и др. Роль фактора роста нервов в оценке степени тяжести клинических проявлений и исходов перинатального поражения ЦНС у детей первого года жизни // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 3. – С. 83–88. [Krasnorutskiy ON, Balakirev EA, Bugrimov DYU, et al. Role of nerve growth factor in assessing the degree of severity of clinical manifestations and outcome of perinatal lesions of the CNS in infants. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2016;(3):83-88. (In Russ.)]
8. Ордиянц И.М., Барабашева С.С. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 3. – С. 92–96. [Ordians IM, Barabasheva SS. Non-developing pregnancy: view of the problem. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;(3):92-96. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13010>.
9. Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 70–86. [Ostrova IV, Golubeva NV, Kuzovlev AN, Golubev AM. Prognostic Value and Therapeutic Potential of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Brain Injuries (Review). *General Reanimatology*. 2019;15(1):70-86. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-1-70-86>.
10. Пекельдина Е.С., Николаев С.В., Антипова Т.А., Крыжановский С.А. Изучение ангиотропной активности фактора роста нервов в опытах на культуре эндотелиальных клеток человека // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2018. – № 1. – С. 32–35. [Pekeldina ES, Nicolaev SV, Antipova TA, Kryzhanovskii SA. Study of angiotropic activity of the nerve growth factor in experiments on human endothelial cell culture (HUVeC). *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;(1):32-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10004>.
11. Петренкова Н.С., Сергеева В.А., Пахомов Д.А. Гемодинамические паттерны у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией при проведении терапевтической гипотермии // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С. 72–77. [Petrenkova NS, Sergeeva VA, Pachomov DA. Hemodynamic patterns in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2017;(2):72-77. (In Russ.)]
12. Пономаренко Ю.Н. Нейротрофины в санаторно-курортной реабилитации детей с детским церебральным параличом // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – № 1. – С. 78–83. [Ponomarenko YuN. Neurotrophins in sanatorium-resort rehabilitation of

- children with cerebral palsy. *Vestnik fizioterapii i kurologii*. 2019;(1):78-83. (In Russ.)]
13. Терехов И.В., Гук О.В., Бондарь С.С. Факторный анализ экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и терминальных протеинкиназ MAPK/SAPK сигнального пути у реконвалесцентов внебольничной пневмонии // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24. – № 3. – С. 156–162. [Terekhov IV, Guk OV, Bondar SS. *Journal of new medical technologies*. 2017;24(3):156-162. (In Russ.)] https://doi.org/10.12737/article_59c4a947f0e875.20026380.
 14. Цукурова Л.А., Власенко С.В., Нуволин А.В. Оценка нейропротективных свойств серотонинергической модулирующей системы мозга у детей с расстройствами аутистического спектра // Таврический журнал психиатрии. – 2016. – Т. 20. – № 4. – С. 30–37. [Tsukurova LA, Vlasenko SV, Nuvoli AV. Assessment of neuroprotective properties of the serotonergic modulating brain system in children with disorders of the autism spectrum. *Tavrisheskiy zhurnal psikiatrii*. 2016;20(4):30-37. (In Russ.)]
 15. Шевченко В.Е., Ковалев С.В., Арноцкая Н.Е., и др. Молекулярные детерминанты действия трансформирующего фактора роста бета-1 на клетки глиобластомы человека // Успехи молекулярной онкологии. – 2016. – Т. 3. – № 2. – С. 50–59. [Shevchenko VE, Kovalev SV, Arnotskaya NE, et al. Molecular determinants of transforming growth factor beta-1 action on human glioblastoma cells. *Advances in molecular oncology*. 2016;3(2):50-59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-2-50-59>.
 16. Al-Ayadhi L, Alhowikan AM, Halepoto DM. 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. <https://doi.org/10.1159/000486572>.
 17. Amano I, Takatsuru Y, Toya S, et al. Aberrant Cerebellar Development in Mice Lacking Dual Oxidase Maturation Factors. *Thyroid*. 2016;26(5):741-752. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0034>.
 18. Araujo AP, Diniz LP, Eller CM, et al. Effects of Transforming Growth Factor Beta 1 in Cerebellar Development: Role in Synapse Formation. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:104. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00104>.
 19. Baba N, Wang F, Iizuka M, et al. Induction of regional chemokine expression in response to human umbilical cord blood cell infusion in the neonatal mouse ischemia-reperfusion brain injury model. *PLoS One*. 2019;14(9): e0221111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221111>.
 20. Bajnok A, Berta L, Orban C, et al. Cytokine production pattern of T lymphocytes in neonatal arterial ischemic stroke during the first month of life—a case study. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1229-y>.
 21. Cardenas-Rivera A, Campero-Romero AN, Heras-Romero Y, et al. 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;13:270. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00270>.
 22. Cosky EEP, Ding Y. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and brain circulation after stroke. *Brain Circ*. 2018;4(2):73-75. https://doi.org/10.4103/bc.bc_8_18.
 23. Ganta VC, Choi M, Farber CR, Annex BH. Antiangiogenic VEGF165b Regulates Macrophage Polarization via S100A8/S100A9 in Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2019;139(2):226-242. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034165>.
 24. Guiraut C, Cauchon N, Lepage M, Sebire G. Perinatal Arterial Ischemic Stroke Is Associated to Materno-Fetal Immune Activation and Intracranial Arteritis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12). <https://doi.org/10.3390/ijms17121980>.
 25. Gervois P, Lambrichts I. The Emerging Role of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2 as a Target for Immunomodulation in Ischemic Stroke. *Front Immunol*. 2019;10:1668. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01668>.
 26. Guo H, Zhou H, Lu J, et al. Vascular endothelial growth factor: an attractive target in the treatment of hypoxic/ischemic brain injury. *Neural Regen Res*. 2016;11(1):174-179. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.175067>.
 27. Kurisu K, Zheng Z, Kim JY, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-2 expression in the brain is required for maximal phagocytic activity and improved neurological outcomes following experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(10):1906-1918. <https://doi.org/10.1177/0271678X18817282>.
 28. Lauro C, Chece G, Monaco L, et al. Fractalkine Modulates Microglia Metabolism in Brain Ischemia. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:414. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00414>.
 29. Melton DW, McManus LM, Gelfond JA, Shireman PK. Temporal phenotypic features distinguish polarized macrophages *in vitro*. *Autoimmunity*. 2015;48(3):161-176. <https://doi.org/10.3109/08916934.2015.1027816>.
 30. Richard SA, Sackey M, Su Z, Xu H. Pivotal neuroinflammatory and therapeutic role of high mobility group box 1 in ischemic stroke. *Biosci Rep*. 2017;37(6). <https://doi.org/10.1042/BSR20171104>.
 31. Sanchez-Infantes D, Cereijo R, Sebastiani G, et al. Nerve Growth Factor Levels in Term Human Infants: Relationship to Prenatal Growth and Early Postna-

- tal Feeding. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:7562702. <https://doi.org/10.1155/2018/7562702>.
32. Schenck K, Schreurs O, Hayashi K, Helgeland K. The Role of Nerve Growth Factor (NGF) and Its Precursor Forms in Oral Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2). <https://doi.org/10.3390/ijms18020386>.
33. van Schie PE, Schijns J, Becher JG, et al. Long-term motor and behavioral outcome after perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(3):354-359. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.01.005>.
34. Sprincean M, Hadjiu, Calcii C, et al. Vascular endothelial growth factor: an important biomarker in pediatric ischemic stroke. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;3(1):76-77. <https://doi.org/10.29256/v.03.01.2019.escbm49>.
35. Ulland TK, Song WM, Huang SC, et al. TREM2 Maintains Microglial Metabolic Fitness in Alzheimer's Disease. *Cell.* 2017;170(4):649-663 e613. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.023>.
36. Weehuizen TA, Hommes TJ, Lankelma JM, et al. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (TREM)-2 Impairs Host Defense in Experimental Melioidosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(6):e0004747. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004747>.
37. Wu R, Li X, Xu P, et al. TREM2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury. *Mol Brain.* 2017;10(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0296-9>.
38. Wu Q, Zhou W, Yin S, et al. Blocking Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1-Positive Tumor-Associated Macrophages Induced by Hypoxia Reverses Immunosuppression and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Resistance in Liver Cancer. *Hepatology.* 2019;70(1):198-214. <https://doi.org/10.1002/hep.30593>.
39. Xu P, Zhang X, Liu Q, et al. Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke. *Cell Death Dis.* 2019;10(8):555. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1777-9>.
40. Yu FPS, Dworski S, Medin JA. Deletion of MCP-1 Impedes Pathogenesis of Acid Ceramidase Deficiency. *Sci Rep.* 2018;8(1):1808. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20052-6>.
41. Zhang HT, Zhang P, Gao Y, et al. Early VEGF inhibition attenuates blood-brain barrier disruption in ischemic rat brains by regulating the expression of MMPs. *Mol Med Rep.* 2017;15(1):57-64. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5974>.
42. Zhao YC, Hu T, Chen Y, Du KT. Elevated Serum Levels of Monocyte Chemoattractant 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. <https://doi.org/10.4274/balkan-medj.galenos.2019.2019.6.47>.
43. Zhou X, Wang Y, Wang Y, et al. Inhibition of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 ameliorates experimental autoimmune neuritis. *Mol Med Rep.* 2017;15(4):1565-1570. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6167>.

◆ Информация об авторах

Марина Сергеевна Панова — ассистент, кафедра пропедевтики детских болезней. ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита. E-mail: merik2002@mail.ru.

Александра Сергеевна Панченко — д-р мед. наук, доцент, заведующий, кафедра пропедевтики детских болезней. ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита. E-mail: sashawomen18@mail.ru.

◆ Information about the authors

Marina S. Panova — Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Chita State Medical Academy, Chita, Russia. E-mail: merik2002@mail.ru.

Aleksandra S. Panchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Propaedeutics of Children's Diseases. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Chita State Medical Academy, Chita, Russia. E-mail: sashawomen18@mail.ru.