

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.831:575.191:548.33
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18087>
ISSN – 2073-8137

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Е. С. Сальникова^{1,2}, Л. Ю. Барычева¹, О. В. Агранович¹,
В. В. Кузнецова¹, Н. А. Козьмова¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Краевая детская клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

GENETIC POLYMORPHISMS AND NEUROLOGICAL OUTCOMES OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Sal'nikova E. S.^{1,2}, Barycheva L. Ju.¹, Agranovich O. V.¹,
Kuznetsova V. V.¹, Koz'mova N. A.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Children's Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

Экспрессия IL-1 β и TNF- α является ключевым событием гипоксически-ишемической травмы и вторичного повреждения мозга у новорожденного. Полиморфизмы генов IL-1 β и TNF- α могут влиять на резидуальные исходы гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ). Выполнено исследование полиморфных маркеров IL-1 β C(-31)T (rs1143627) и TNF- α G308A (rs1800629) у 96 новорожденных методом ПЦР с идентификацией длин рестрикционных фрагментов. Установлена связь между полиморфизмом генов IL-1 β , TNF- α и развитием гипоксического поражения ЦНС. Формирование неблагоприятных неврологических исходов реализуется преимущественно у резидентов аллелей IL-1 β (-31) T, TNF- α 308 A и генотипов IL-1 β T(-31)T, TNF- α A308A. Высокая экспрессия IL-1 β наблюдается у резидентов аллеля IL-1 β (-31) T и генотипа IL-1 β (-31) T/T, TNF- α – аллеля 308 A.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, неврологические исходы, IL-1 β , TNF- α , полиморфизм

Expression of IL-1 β and TNF- α is a key event in hypoxic-ischemic injury and secondary brain injury in the newborn. Cytokine gene polymorphisms may influence the consequences of residual outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy. A study of polymorphic markers IL-1 β C(-31)T (rs1143627) and TNF- α G308A (rs1800629) was carried out in 96 newborns using PCR with identification of restriction fragment lengths. A connection has been established between the polymorphism of the IL-1 β and TNF- α genes and the development of hypoxic-ischemic encephalopathy. The formation of unfavorable neurological outcomes occurs predominantly in residents of the IL-1 β (-31) T, TNF- α 308 A alleles and IL-1 β (-31) T/T, TNF- α 308 A/A genotypes. High expression of IL-1 β is observed in residents of the IL-1 β (-31) T allele and the IL-1 β (-31) T/T genotype, TNF- α – allele 308 A.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, neurological outcomes, IL-1 β , TNF- α , polymorphism

Для цитирования: Сальникова Е. С., Барычева Л. Ю., Агранович О. В., Кузнецова В. В., Козьмова Н. А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(4):368-373. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18087>

For citation: Sal'nikova E. S., Barycheva L. Ju., Agranovich O. V., Kuznetsova V. V., Koz'mova N. A. GENETIC POLYMORPHISMS AND NEUROLOGICAL OUTCOMES OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY. Medical News of North Caucasus. 2023;18(4):368-373. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18087> (In Russ.)

БИ – благоприятный исход
ДЦП – детский церебральный паралич
ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ЗПМР – задержка психомоторного развития
НИ – неблагоприятный исход
ОША – оценка по шкале Апгар
ЦНС – центральная нервная система
BE – дефицит оснований (base excess)
DQ – коэффициент интеллектуального развития (developmental quotient)

IL – интерлейкины
MQ – коэффициент моторного развития (motor quotient)
NLRP3 – цитозольный белок, связывающий нуклеотид и содержащий обогащенные лейцином повторы (nucleotide-binding leucine-rich repeat containing protein 3)
OR – анализ шансов (odds ratio)
pH – водородный показатель, кислотность
SNP – одиночные единичные замены

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) в развитых странах встречается с частотой 1–8 случаев на 1000 новорожденных, в развивающихся – 2,3–26,5 на 1000 живорожденных и является причиной 35 % неонатальных смертей в мире [1]. У 25–40 % выживших детей формируется серьезный неврологический дефицит, что ложится значительным бременем на семьи пациентов и систему здравоохранения [2, 3]. В основе повреждения центральной нервной системы младенца лежит гипоксически-ишемическое событие, которое инициирует каскадные процессы, в том числе митохондриальную энергетическую недостаточность, глутаминергическую эксайтотоксичность, воспаление, окислительный стресс и апоптоз нервных клеток [2, 4]. Установлено, что генетические и эпигенетические механизмы играют важную роль в ответе на гипоксию и могут влиять на тяжесть и исходы гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС) [2]. В настоящее время идентифицированы группы генов, потенциально связанных с ГИЭ, в числе которых гены, ответственные за продукцию интерлейкинов – IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10 [1, 4]. Показано, что нуклеотидные полиморфизмы (SNP) приводят к увеличению экспрессии интерлейкинов, что модифицирует иммунный ответ, способствует прогрессирующему поражению ЦНС и формированию неврологического дефицита [1].

Цель исследования – определение полиморфных маркеров генов цитокинов при неблагоприятных исходах у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

В ходе исследования мы стремились ответить на вопросы:

1. Зависит ли развитие ГИЭ и формирование неврологического дефицита от аллелей и генотипов IL-1 β (–31) C/T (rs1143627) и TNF- α 308 G/A (rs1800629)?

2. Влияет ли генный полиморфизм IL-1 β (–31) C/T и TNF- α 308 G/A на экспрессию интерлейкинов TNF- α и IL-1 β у новорожденных с ГИЭ?

Материал и методы. В исследование включены 96 младенцев русской национальности с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС первой и второй степеней по шкале Sarnat, родившиеся в перинатальном центре г. Ставрополя в 2017–2022 гг. Проведено определение генных полиморфизмов IL-1 β (rs1143627), TNF- α (rs1800629) в клетках периферической крови, а также сывороточных IL-1 β и TNF- α у новорожденных. Выбор данных полиморфных маркеров был основан на материале современных публикаций, свидетельствующих об участии IL-1 β и TNF- α в развитии ГИЭ и зависимости неблагоприятных неврологических исходов от их генетических полиморфизмов [5, 6].

Под наблюдением находились младенцы, рожденные с весом более 2 кг и возрастом гестации более 37 недель. В качестве критериев исключения учитывали: внутриутробные инфекции, внутрижелудочковые кровоизлияния, пороки развития, некротизирующий энтероколит, неонатальный сепсис. Диагноз ГИЭ устанавливали на основании Федеральных клинических рекомендаций при наличии трех и более признаков гипоксического поражения ЦНС: расстройства сердечного ритма, потребности в ИВЛ на протяжении пяти минут и более, околоплодных вод, загрязненных меконием, нарушения кислотно-

основного баланса (pH<7,1 и/или BE<–16), оценки по шкале Апгар (ОША) на первой минуте 0–3 балла, признаков энцефалопатии и/или полиорганной недостаточности [7, 8].

В контрольную группу включены 30 доношенных новорожденных с ОША 8–9 баллов без перинатальной патологии. Диспансерное наблюдение детей с ГИЭ проводилось неврологом и педиатром с периодичностью 1 раз в 3–6 месяцев. Оценку психоневрологических исходов ГИЭ и сформированного неврологического дефицита осуществляли на базе психоневрологического отделения детской краевой клинической больницы г. Ставрополя в возрасте 18 месяцев. Для определения уровня психомоторного развития ребенка вычисляли коэффициент интеллектуального – DQ (Developmental quotient) и моторного – MQ (Motor quotient) развития ребенка [9]. Родители новорожденных давали письменное согласие на участие в исследовании.

Лабораторные методы. Однонуклеотидные полиморфизмы генов IL-1 β (rs1143627) и TNF- α (rs1800629) исследовали методом Restriction Fragment Length Polymorphism (диагностические тест-системы «SNP-экспресс» ООО НПФ «Литех»). Экспрессию IL-1 β и TNF- α у новорожденных определяли в первые 2 суток после рождения методом ИФА с применением реактивов «Вектор-Бест».

Статистические методы. Данные были проанализированы с помощью статистических программ Statistica SPSS, Attestat 10.5.1. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q1–Q)). Статистическую значимость различий оценивали с помощью критериев Краскела – Уоллиса, Ньюмена – Кейлса, Данна, χ^2 Пирсона. Для оценки связи генных полиморфизмов с развитием гипоксически-ишемической энцефалопатии применяли методы логистической регрессии, определяли величину отношения шансов (OR) и 95 % доверительный интервал CI.

Результаты и обсуждение. У новорожденных младенцев с ГИЭ второй и третьей степеней отмечались низкие показатели по шкале Апгар, составившие на первой минуте 5 [4; 6], на пятой – 6 [5; 6] баллов. В 33,3 % случаев определялась брадикардия, в 92,7 % – угнетение, в 57,3 % – судороги, а также нарастание лактата – 4,6 [3,8; 5,5] ммоль/л, уменьшение pH крови – 7,08 [6,99; 7,17], увеличение pCO₂ – 59,2 [49; 64,4] мм рт. ст., дефицит BE – –11,6 [–14,0; –9,1] ммоль/л.

Под наблюдением находились 67 детей с ГИЭ. Резидуальные неврологические последствия зарегистрированы у 33 (49,3 %) детей, в 50,7 % случаев – задержка психомоторного и речевого развития, 14,9 % – структурная эпилепсия, 17,9 % – детский церебральный паралич, 11,9 % – гидроцефалия, 5,9 % – глухота, в 2,9 % – нарушение зрения.

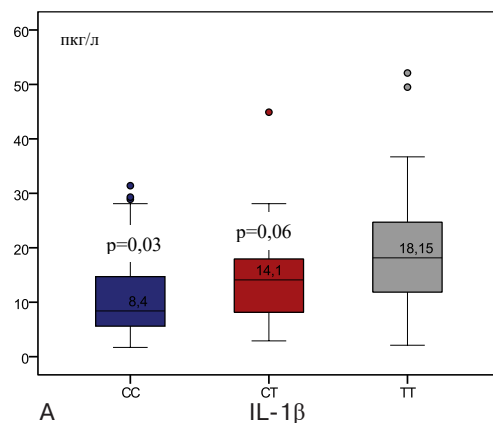
Аллельные варианты и генотипы IL-1 β (–31) C>T (rs1143627) и TNF- α 308 G>A (rs1800629) в группе здоровых новорожденных находились в равновесии Харди – Вайнберга. Установлено, что у младенцев с ГИЭ чаще, чем у здоровых детей, встречался аллель T/IL-1 β (–31) и гомозиготный по данному аллелю генотип – T(–31) T. Распространенность генотипа C(–31) T у младенцев с гипоксически-ишемической энцефалопатией не отличалась от группы здоровых детей – 40,6 % и 53,3 % (p=0,22). Увеличение риска развития ГИЭ выявлено для генотипов высокой экспрессии IL-1 β – TT>CT (p=0,01) (табл. 1).

Таблица 1
Распространенность аллелей и генотипов *IL-1 β* (rs1143627) и *TNF- α* (rs1800629) у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС

Аллели/генотип	ГИЭ (n=96)	Контрольная группа (n=30)	χ^2	OR (95 % CI)
<i>IL-1β C(-31)T</i>				
CC, n (%)	17/96 (17,7 %)	8/30 (26,7 %)	p=0,37	0,73 (0,28–1,87)
CT, n (%)	39/96 (40,6 %)	16/30 (53,3 %)	p=0,22	1,14 (0,26–1,37)
TT, n (%)	40/96 (41,7 %)	6/30 (20 %)	p=0,03	2,86 (1,07–7,63)
CT+TT, n (%)	79/96 (82,3 %)	18/30 (60 %)	p=0,01	3,09 (1,26–7,61)
C, n (%)	73/192 (38 %)	32/60 (53,3 %)	p=0,04	0,54 (0,30–0,96)
T, n (%)	119/192 (62 %)	28/60 (46,7 %)	p=0,04	1,86 (1,03–3,34)
<i>TNF-α G308A</i>				
GG, n (%)	51/96 (53,1 %)	25/30 (83,3 %)	p=0,004	0,23 (0,08–0,64)
GA, n (%)	28/96 (29,2 %)	4/30 (13,3 %)	p=0,083	2,68 (0,86–8,38)
AA, n (%)	17/96 (17,7 %)	1/30 (3,4 %)	p=0,05	6,24 (0,79–49,02)
GA+AA, n (%)	45/96 (46,9 %)	5/30 (16,7 %)	p=0,004	4,41 (1,56–12,49)
G, n (%)	130/192 (67,7 %)	54/60 (90,0 %)	p=0,001	0,23 (0,09–0,57)
A, n (%)	62/192 (32,3 %)	6/60 (10,0 %)	p=0,001	4,29 (1,75–10,52)

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой (критерий χ^2 Пирсона); OR – отношение шансов; CI – 95 % доверительный интервал.

При распределении аллелей полиморфизма 308 G/A (rs1800629) гена *TNF- α* отмечалась высокая распространенность аллеля 308A у младенцев с гипоксически-ишемической энцефалопатией (32,3 %) по сравнению с контрольной группой (10,0 %, p<0,001) с увеличением риска заболевания – 4,29 (табл. 1). Генотип *TNF- α G308G* был преобладающим как в группе ГИЭ, так и у здоровых детей. Однако у пациентов с ГИЭ он определялся реже, чем у здоровых детей – 53,1 % и 83,3 % (p=0,004), в отличие от генотипа *A308A*, увеличение риска заболевания у респондентов которого достигало 6,24. В группе ГИЭ установлено увеличение распространенности гетерозиготного генотипа *G308A* (29,2 %, p=0,083), однако различия были статистически не значимы.

Рис. Показатели *IL-1 β* и *TNF- α* в зависимости от генотипов *IL-1 β C(-31)T* и *TNF- α G308A* у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Примечание: А) p – различия по сравнению с группой ТТ, В) p – различия по сравнению с группой АА (критерии Краскела – Уоллиса, Ньюмена – Кейлса, Данна)

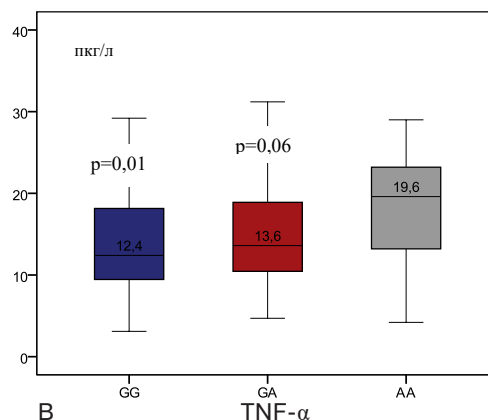
Инвалидизирующие неврологические последствия чаще развивались у респондентов *IL-1 β (-31)T*, *TNF- α 308A*, а также генотипов *IL-1 β T(-31)T*, *TNF- α A308A* (табл. 2).

Максимальная экспрессия *IL-1 β* определялась у пациентов с гомозиготным генотипом по редкому аллелю *IL-1 β T(-31)T* (18,15 [11,85; 24,0] пкг/мл), статистически значимое увеличение установлено по сравнению с респондентами *C(-31)C* (8,40 [5,0; 12,30] пкг/мл, p=0,03), но не *C/T* (14,10 [8,10; 17,40] пкг/мл, p=0,06) (рис. А).

Таблица 2
Распространенность аллелей и генотипов *IL-1 β* (rs1143627) и *TNF- α* (rs1800629) у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в зависимости от исхода

Аллели/генотип	НИ (I) (n=39)	БИ (II) (n=33)	χ^2	OR (95 % CI)
<i>IL-1β C(-31)T</i>				
CC, n (%)	6/39 (15,4 %)	8/33 (24,2 %)	p=0,35	0,57 (0,18–1,85)
CT, n (%)	10/39 (25,6 %)	13/33 (39,4 %)	p=0,21	0,53 (0,19–1,45)
TT, n (%)	23/39 (59,0 %)	12/33 (36,4 %)	p=0,049	2,52 (0,97–6,53)
CT+TT, n (%)	33/39 (84,6 %)	25/33 (75,8 %)	p=0,34	1,76 (0,54–5,72)
C, n (%)	22/78 (28,2 %)	29/66 (43,9 %)	p=0,049	0,50 (0,25–1,00)
T, n (%)	56/78 (71,8 %)	37/66 (56,1 %)	p=0,049	1,99 (0,99–3,99)
<i>TNF-α G308A</i>				
GG, n (%)	14/39 (35,9 %)	21/33 (63,6 %)	p=0,02	0,32 (0,12–0,84)
GA, n (%)	12/39 (30,8 %)	8/33 (24,2 %)	p=0,538	1,38 (0,49–3,96)
AA, n (%)	13/39 (33,3 %)	4/33 (12,1 %)	p=0,035	3,63 (1,05–12,52)
GA+AA, n (%)	25/39 (64,1 %)	12/33 (36,4 %)	p=0,019	3,12 (1,19–8,20)
G, n (%)	40/78 (51,3 %)	50/66 (75,8 %)	p=0,003	0,34 (0,16–0,69)
A, n (%)	38/78 (48,7 %)	16/66 (24,2 %)	p=0,003	2,97 (1,45–6,08)

Примечание: НИ – неблагоприятный исход; БИ – благоприятный исход; p – значимость различий между сравниваемыми группами больных (критерий χ^2); OR – отношение шансов; CI – 95 % доверительный интервал.



Увеличение экспрессии *TNF-α* установлено у младенцев с генотипом *TNF-α A308A* – 19,6 [13,5; 21,5] пкг/мл, статистически значимое увеличение выявлено по сравнению с группой *G308G* – 12,4 [9,40; 17, 10] пкг/мл, $p=0,02$ (рис. В).

Нейровоспаление является неотъемлемой частью гипоксически-ишемической травмы ЦНС и оказывает существенное влияние на формирование неврологического дефицита и когнитивных способностей ребенка [9, 10]. Механизмы врожденного иммунитета активируются через несколько минут после гипоксически-ишемического события и включают экспрессию NLRP3-зависимой инфламмосомы, а также каспазы-1, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов – *IL-1*, *IL-18*, *TNF-α* нейронами, астроцитами и микроглией [10].

IL-1 и *TNF-α* являются медиаторами раннего ответа, часто экспрессируются одновременно, способствуют апоптозу олигодендроцитов, дегенерации нейронов, лейкоцитарной инфильтрации ткани мозга, ухудшая исходы ГИЭ [10–12]. С клинической точки зрения существует заметная индивидуальная вариабельность реакции новорожденного на гипоксически-ишемическое событие, что во многом связано с генетическими факторами [4]. Полиморфизмы генов цитокинов могут влиять на транскрипционные факторы или связывание микроРНК, модифицируя процессы воспаления и разрушения тканей при гипоксически-ишемическом повреждении [4].

В исследовании К. К. Рускан с соавт. показано, что полиморфизм *IL-1β* (rs1143627) связан с высокой вероятностью перивентрикулярной лейкомаляции и внутрижелудочковых кровоизлияний после гипоксической травмы [13], что согласуется с представленными в настоящем исследовании данными. Резиденты аллеля *IL-1β* (–31) *T* имели повышенные показатели *IL-1β* в сыворотке крови и склонность к развитию неблагоприятных неврологических исходов. Известно, что аллель *IL-1β* (–31) *T* ассоциирован с *IL-1β*-зависимым воспалением и увеличивает активность факторов транскрипции и экспрессию *IL-1β* в моноцитах и клетках микроглии [11]. Показано, что промоторы *IL-1β* в зависимости от аллелей (–31) *T* или (–31) *C* обладают разной способностью связываться с факторами транскрипции. При этом редкий аллель (–31) *T* связан с высокой продукцией *IL-1β* по сравнению с аллелем дикого типа (–31) *C* [14].

Существенная роль в патогенезе гипоксически-ишемического повреждения ЦНС принадлежит *TNF-α*, который продуцируется не только клетками микроглии и эндотелия, но и нейронами [15]. *TNF-α* участвует в повреждении ЦНС, индуцируя гипотензию плода и ишемию мозга, активируя систему коагуляции, агрегацию лейкоцитов и некроз белого вещества, а также оказывая прямое повреждающее действие на нейроны и олигодендроциты [15]. Кроме того, перепроизводство *TNF-α* связано с развитием системных симптомов и полиорганной недостаточности [15]. Было показано, что генный полиморфизм в положении –308 в районе промотора *TNF-α 308A* приводит к увеличению транскрипции гена по сравнению

с диким аллелем *308G* не менее, чем в 6–7 раз, и может существенно усиливать воспалительный ответ [16]. Установлена ассоциация генотипов *TNF-α* (–308G/A) и *TNF-α* (–308A/A) с высокой экспрессией *TNF-α*, *IL-1β*, *CRP* [17]. Показан высокий риск развития ГИЭ [18] и ВЖК у недоношенных новорожденных, являющихся резидентами аллеля *TNF-α 308A* [19].

Связь между полиморфизмом rs1800629 гена *TNF-α* и развитием ДЦП в исходе ГИЭ остается спорной. В публикации Н. Kapitanovic Vidak с соавт. представлены сведения о том, что полиморфизм *TNF-α* (–308G/A) ассоциирован с развитием ДЦП у глубоко-кондоношенных детей [19], что не подтверждалось в альтернативных исследованиях [20–22]. Вместе с тем считается доказанным, что повышение *TNF-α* и *IL-1β* в неонатальном периоде является фактором риска развития ДЦП и других неблагоприятных неврологических исходов [20–27].

Примечательно, что воспалительные процессы в ЦНС после гипоксически-ишемической травмы могут сохраняться в течение многих месяцев или лет [28, 29]. Механизмы долгосрочного повреждения, вовлеченные в патогенез ГИЭ, включают активацию микроглии и апоптоза, что приводит к остановке созревания олигодендроцитов, нарушению нейрогенеза, роста аксонов и синаптогенеза [28, 30]. Длительная хроническая стимуляция с высвобождением провоспалительных интерлейкинов способствует пролонгированной каскадной воспалительной реакции, приводящей к обширной травме головного мозга и формированию необратимых неврологических последствий [30].

К ограничениям настоящего исследования следует отнести ретроспективный дизайн. Кроме того, мы изучали небольшое число полиморфизмов провоспалительных интерлейкинов *TNF-α* и *IL-1β* и не учитывали активность других молекул, способных взаимодействовать с промоторной областью генов *TNF-α* и *IL-1β*.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о возможной связи полиморфизма генов провоспалительных цитокинов с развитием гипоксически-ишемического поражения мозга у детей. У детей с гипоксической энцефалопатией русской национальности Юга России определяется высокая распространенность аллелей *IL-1β* (–31) *T*, *TNF-α 308A* и генотипов *IL-1β T* (–31) *T* и *TNF-α A308A* с высоким риском развития ГИЭ у их носителей. Формирование инвалидизирующих неврологических последствий ГИЭ наблюдается преимущественно у обладателей аллелей *IL-1β* (–31) *T*, *TNF-α 308A* и генотипов *IL-1β T* (–31) *T*, *TNF-α A308A*. Высокая продукция *IL-1β* характерна для респондентов аллеля *IL-1β* (–31) *T*, *TNF-α* – аллеля *308A*. Индивидуальные генетические различия могут быть использованы для прогнозирования масштабной нейровоспалительной реакции и неблагоприятных исходов при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС, что открывает новые возможности для индивидуализированного применения терапевтической гипотермии и нейропротекторных методов лечения у новорожденных с ГИЭ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Holborn M. A., Ford G., Turner S., Mellet J., van Rensburg J. [et al.]. The NESHIE and CP Genetics Resource (NCGR): A database of genes and variants reported in neonatal encephalopathy with suspected hypoxic ischemic encephalopathy (NESHIE) and consequential cerebral palsy (CP). *Genomics*. 2022;114(6):110508. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2022.110508>
2. Vega-Del-Val C., Arnaez J., Caserio S., Gutiérrez E. P., Benito M. [et al.]. IC-HIE Study Group. Temporal Trends in the Severity and Mortality of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Hypothermia. *Neonatology*. 2021;118(6):685-692. <https://doi.org/10.1159/000518654>
3. Pappas A., Milano G., Chalal L. F. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Changing Outcomes Across

- the Spectrum. *Clin. Perinatol.* 2023;50(1):31-52. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.11.007>
4. Esh K., Goričar K., Renner-Primec Z., Dolžan V., Soltirovska-Šalamon A. *CARD8* and *IL1B* Polymorphisms Influence MRI Brain Patterns in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(1):96. <https://doi.org/10.3390/antiox10010096>
 5. Boskabadi H., Zakerihamidi M., Ghayour Mobarhan M., Bagheri F., Moradi A. [et al.]. Comparison of new biomarkers in the diagnosis of perinatal asphyxia. *Iran J. Child. Neurol.* 2023;17(1):99-110. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v17i2.38561>
 6. Pang R., Advic-Belltheus A., Meehan C., Fullen D. J., Golay X. [et al.]. Melatonin in Neonatal Encephalopathy: From Bench to Bedside. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):5481. <https://doi.org/10.3390/ijms22115481>
 7. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. проф. Гузевой В. И. М.: ООО «МК», 2016. [Federal Guide to Child Neurology. Red. prof. Guzeva V. I. M.: ООО «МК», 2016. (In Russ.)].
 8. Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archiv. Neurol.* 1976;33(10):696-705.
 9. Chang Y., Kong R. Ganoderic acid A alleviates hypoxia-induced apoptosis, autophagy, and inflammation in rat neural stem cells through the PI3K/AKT/mTOR pathways. *Phytother. Res.* 2019;33:1448-1456. <https://doi.org/10.1002/ptr.6336>
 10. Chen Y., Li X., Xiong Q., Du Y., Luo M. [et al.]. Inhibiting NLRP3 inflammasome signaling pathway promotes neurological recovery following hypoxic-ischemic brain damage by increasing p97-mediated surface GluA1-containing AMPA receptors. *J. Transl. Med.* 2023;21:567. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04452-5>
 11. Herz J., Bendix I., Felderhoff-Müser U. Periphereal immune cells and perinatal brain injury: a double-edged sword? *Pediatr. Res.* 2022;91(2):392-403. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01818-7>
 12. Rayasam A., Fukuzaki Y., Vexler Z. S. Microglia-leucocyte axis in cerebral ischaemia and inflammation in the developing brain. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2021;233(1):e13674. <https://doi.org/10.1111/apha.13674>
 13. Ryckman K. K., Dagle J. M., Kelsey K., Momany M. A., Murray C. J. Replication of genetic associations in the inflammation, complement, and coagulation pathways with intraventricular hemorrhage in LBW preterm neonates. *Pediatr. Res.* 2011;70(1):90-95. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31821ceb63>
 14. Yin Y., Liu Y., Pan X., Chen R., Li P. [et al.]. Interleukin-1 β Promoter Polymorphism Enhances the Risk of Sleep Disturbance in Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0149945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149945>
 15. Szpecht D., Szymankiewicz M., Seremak-Mrozikiewicz A., Gadzinowski J. The role of genetic factors in the pathogenesis of neonatal intraventricular hemorrhage. *Folia. Neuropathol.* 2015;53(1):1-7. <https://doi.org/10.5114/fn.2015.49968>
 16. Deleporte A., Viennot S., Dupont B., Gilletta C., Al-laire M. [et al.]. Efficacy of anti-TNF-alpha monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease treatment. *Int. J. Interferon Cytokine Mediator Res.* 2013;5:11-31. <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S21705>
 17. Al-Meghaiseeb E., Al-Robayan A., Al-Otaibi M., Arfin M., Al-Asmari A. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *J. Inflamm. Res.* 2016;9:133-140. <https://doi.org/10.2147/IJIR.S101225>
 18. Khodjimetova S., Rakhmonkulova Z., Ruzibakiyeva M., Alimova M., Kamalov Z. Genetic Polymorphism of Some Cytokines in Newborn Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Nat. Volatiles Essent. Oils*. 2021;8(4):16000-16005.
 19. Szpecht D., Wiak K., Braszak A., Szymankiewicz M., Gadzinowski J. Role of selected cytokines in the etio-pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Childs Nerv. Syst.* 2016;32(11):2097-2103. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3217-9>
 20. Vidak H. K., Ivković T. C., Jokić M., Spaventi R., Kapitanović S. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Cytokine*. 2012;58:57-64. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2011.12.018>
 21. Wu D., Zou Y. F., Xu X. Y., Feng X. L., Yang L. [et al.]. The association of genetic polymorphisms with cerebral palsy: a meta-analysis. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2011;53(3):217-225. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03884.x>
 22. O'Callaghan M. E., MacLennan A. H., Gibson C. S., McMichael G. L., Haan E. A. [et al.]. Genetic and clinical contributions to cerebral palsy: a multi-variable analysis. *J. Paediatr. Child. Health.* 2013;49:575-581. <https://doi.org/10.1111/jpc.12279>
 23. Hou R., Ren X., Wang J., Guan X. TNF- α and MTHFR polymorphisms associated with cerebral palsy in Chinese infants. *Mol. Neurobiol.* 2016;53:1-6. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9566-7>
 24. Yanni D., Korzeniewski S. J., Allred E. N., Fichorova R. N., O'Shea T. M. [et al.]. Both antenatal and postnatal inflammation contribute information about the risk of brain damage in extremely preterm newborns. *Pediatr. Res.* 2017;82:691-696. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.128>
 25. Pappas A., Shankaran S., McDonald S. A., Carlo W. A., Laptook A. R. [et al.]. Blood biomarkers and 6- to 7-year childhood outcomes following neonatal encephalopathy. *Am. J. Perinatol.* 2020. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1717072>
 26. Барычева Л. Ю., Идрисова А. С., Кузьмина Е. С., Агранович О. В. Клиническое значение провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):310-312. [Barycheva L. Yu., Idrisova A. S., Kuzmina E. S., Agranovich O. V. Clinical significance of proinflammatory interleukins in newborns with hypoxic-ischemic CNS damage. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):310-312. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16074>
 27. Идрисова А. С., Барычева Л. Ю., Кузьмина Е. С., Межидов К. С., Агранович О. В. [и др.]. Полиморфные маркеры генов рецепторов врожденного иммунитета у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):349-354. [Idrisova A. S., Barycheva L. Yu., Kuzmina E. S., Mezhdov K. S., Agranovich O. V. [et al.]. Polymorphic markers of innate immunity receptor genes in newborns with hypoxic-ischemic CNS damage. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2021;16(4):349-354. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16083>
 28. Korzeniewski S. J., Romero R., Cortez J., Pappas A., Schwartz A. G. [et al.]. A «multi-hit» model of neonatal white matter injury: cumulative contributions of chronic placental inflammation, acute fetal inflammation and postnatal inflammatory events. *J. Perinat. Med.* 2014;42:731-743. <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0250>
 29. Mor O., Stavsky M., Yitshak-Sade M., Mastrolia S. A., Beer-Weisel R. [et al.]. Early onset preeclampsia and cerebral palsy: a double hit model? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;214:105. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.020>
 30. Wang B., Wang F., Wu D., Xu X., Yang L. [et al.]. Relationship Between TNF- α and the Risk of Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2022;13:929280. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.929280>

Поступила 24.07.2023

Сведения об авторах:

Сальникова Екатерина Сергеевна, заочный аспирант, врач-невролог; тел.: +79620104810; e-mail: katerinamedic@mail.ru

Барычева Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО; тел.: +79187405484, e-mail: for_ludmila@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>

Агранович Олег Виленич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации; зав. психоневрологическим отделением; тел.: +79624548452; e-mail: oagranovich@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>
Кузнецова Вера Валентиновна, ассистент кафедры иммунологии с курсом ДПО; тел.: +79887007469; e-mail: kuznetsovavera96@mail.ru
Козьмова Наталья Александровна, ассистент кафедры; тел.: +79054493933; e-mail: n-kozмова@mail.ru

© Коллектив авторов, 2023

УДК 615.834 – 616.71:616.834 – 009.1

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18088>

ISSN – 2073-8137

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ДЦП ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЕЛЬФИНОТЕРАПИИ И ЗАНЯТИЙ НА РОБОТОТЕХНИЧЕСКОМ КОМПЛЕКСЕ «ЭКЗОКИСТЬ»

М. Д. Отинов¹, С. В. Власенко¹, Е. С. Агеева², Е. А. Бирюкова³,
Л. С. Орехова³, Э. А. Османов¹, Ф. С. Власенко³

¹ Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации, Евпатория, Российская Федерация

² Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

³ Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

DYNAMICS OF THE CONTENT OF NEUROTROPHIC FACTORS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ICP UNDER THE INFLUENCE OF DOLPHIN THERAPY AND EXERCISES AT THE EXOKIST ROBOTIC COMPLEX

Otinov M. D.¹, Vlasenko S. V.¹, Ageeva E. S.², Biryukova E. A.³,
Orehova L. S.³, Osmanov E. A.¹, Vlasenko F. S.³

¹ Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, Evpatoria, Russian Federation

² S. I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russian Federation

³ V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Определяли содержание нейротрофических факторов в крови 58 детей с детским церебральным параличом и их динамику после проведения курса занятий с дельфинами и на роботизированной системе интерфейс «мозг – компьютер – экзоскелет кисти». Установлено, что данные виды реабилитации вызывают изменения в содержании нейротрофических факторов: статистически незначительное увеличение после дельфинотерапии и снижение после занятий на робототехническом комплексе «экзокисть». По-видимому, вышеперечисленные методы реабилитации имеют различные механизмы влияния на процессы нейротрофической регуляции, репаративные процессы в центральной нервной системе.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, дельфинотерапия, роботизированная система, нейротрофические факторы

The content of neurotrophic factors was determined in the blood of 58 children with cerebral palsy and their dynamics after a course of classes with dolphins and on a robotic «brain – computer – exoskeleton» interface system. It has been established that these types of rehabilitation cause certain changes in the content of neurotrophic factors: a statistically insignificant increase after dolphin therapy and a decrease after robot training. Apparently, the above methods of rehabilitation have different mechanisms of influence on the processes of neurotrophic regulation, reparative processes in the central nervous system.

Keywords: cerebral palsy, dolphin therapy, robotic system, neurotrophic factors

Для цитирования: Отинов М. Д., Власенко С. В., Агеева Е. С., Бирюкова Е. А., Орехова Л. С., Османов Э. А., Власенко Ф. С. ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ДЦП ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЕЛЬФИНОТЕРАПИИ И ЗАНЯТИЙ НА РОБОТОТЕХНИЧЕСКОМ КОМПЛЕКСЕ «ЭКЗОКИСТЬ». Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(4):373-377. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18088>