

Г.А. Каркашадзе¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Л.М. Яцык¹, О.Б. Гордеева^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2},
Эфендиева К.Е.^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, Н.В. Суханова¹, Н.С. Сергиенко¹, Ю.В. Нестерова¹,
С.Э. Кондратова¹, М.Т. Фатахова¹, А.В. Пашков¹, И.В. Наумова¹, И.В. Зеленкова¹, В.А. Ганковский¹,
С.Г. Губанова¹, Е.В. Леонова^{1, 2}, А.Р. Панкова^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, Д.А. Бушуева¹, Т.Ю. Гогберашвили¹,
Д.С. Кратько¹, С.Х. Садиллоева¹, Н.Е. Сергеева¹, М.А. Куракина¹, Т.А. Константиныди¹,
И.А. Поваляева¹, М.А. Солошенко¹, М.И. Слипка¹, В.В. Алтунин¹, А.И. Рыкунова¹, Т.А. Салимгареева¹,
П.А. Прудников¹, Н.А. Ульякина¹, А.И. Фирумянц¹, Н.С. Шилко¹, Ю.Е. Казанцева¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с вариативными сенсорными расстройствами, легкими когнитивными нарушениями и другой нейропатологией

Автор, ответственный за переписку:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, руководитель отдела развития мозга на онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (903) 673-94-52, e-mail: karkga@mail.ru

Обоснование. В последние десятилетия активно исследуются вклад недавно открытых нейроспецифических пептидов в патогенез ряда острых и прогрессирующих заболеваний нервной системы, их нейропротективные свойства и возможности их использования для маркирования течения и прогноза некоторых заболеваний. При этом нейроспецифические пептиды почти не изучаются при хронических резидуальных состояниях. В нашем исследовании мы использовали определение уровней нейроспецифических пептидов и некоторых других маркеров для достижения понимания генеральных нейрофизиологических тенденций при врожденной и приобретенной хронической прогрессирующей патологии мозга на основании подбора соответствующих групп — объектов исследования. **Цель исследования** — изучить закономерности распределения комплекса нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с различными патогенетическими вариантами хронической нейропатологии. **Методы.** В исследование были включены дети с различной патологией в возрасте от 3 до 16 лет. Выборка была поделена на группы по типу патологии: отсутствие сенсорных и неврологических нарушений, врожденный сенсорный дефицит вследствие мутации генов, экспрессируемых и не экспрессируемых в мозге, рано приобретенный сенсорный дефицит полиэтиологической природы, врожденные легкие и тяжелые органические нарушения функций центральной нервной системы (ЦНС) в резидуальной стадии без исходного сенсорного дефицита, приобретенные функциональные расстройства ЦНС без исходного органического дефекта и сенсорного дефицита. В батарею измеряемых лабораторно в крови нейрофизиологических компонентов включили фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга, нейротрофин-3, нейротрофин-4, нейрегулин-1-бета-1, бета-секретаза, сиртуин-1, синаптофизин, нейрональную синтазу оксида азота и антитела к глутаматному рецептору NR2. Также оценивались параметры когнитивной деятельности, зрения, обоняния и слухового восприятия. **Результаты.** В исследование включены 274 участника. Установлено, что нейропептиды и маркеры показали вариативную степень и широту по групповому спектру отличий от нормы. Наиболее изменчивой в обследуемой выборке показала себя NO-синтаза, также часто различались уровни обоих нейротрофинов, бета-секретазы и маркера рецептора глутамата. При любых дефицитах зрения с большой достоверностью был повышен уровень NO-синтазы ($p < 0,001$). При всех патологических состояниях активировались пептиды нейропластичности — бета-секретаза, нейротрофины-3 и -4. При легких органических поражениях ЦНС (легкие когнитивные нарушения) специфично активировались фактор роста нервов и мозговой нейротрофический фактор, а при врожденных генетически детерминированных зрительных дефицитах специфично активировался нейрегулин. При тяжелых поражениях ЦНС специфической активации нейропептидов не определялось, а уровень NO-синтазы демонстрировал тенденцию к снижению по сравнению с нормой. **Заключение.** Результаты исследования позволяют предположить, что при всех типах раннего слабоумия происходит повышенная напряженность физиологической нейрональной деятельности, а при неорганических неврологических функциональных расстройствах — преимущественно повышение физиологической синаптической активности. При всех дефицитах зрения активированы процессы общей нейропластичности, но более специфические и изученные из них активируются при легких органических поражениях ЦНС, при тяжелых же органических поражениях ЦНС процессы нейропластичности недостаточно активны, вероятно, вследствие ограниченности нейрональных и синаптических ресурсов.

Ключевые слова: фактор роста нервов, BDNF, NO-синтаза, синаптофизин, нейрегулин, антитела к глутаматным рецепторам, аниридия, глазокожная форма альбинизма, легкие когнитивные нарушения, дети

Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Л.М., Гордеева О.Б., Вишнева Е.А., Эфендиева К.Е., Кайтукова Е.В., Суханова Н.В., Сергиенко Н.С., Нестерова Ю.В., Кондратова С.Э., Фатахова М.Т., Пашков А.В., Наумова И.В., Зеленкова И.В., Ганковский В.А., Губанова С.Г., Леонова Е.В., Панкова А.Р., Алексеева А.А., Бушуева Д.А., Гогберашвили Т.Ю., Кратько Д.С., Садиллоева С.Х., Сергеева Н.Е., Куракина М.А., Константиныди Т.А., Поваляева И.А., Солошенко М.А., Слипка М.И., Алтунин В.В., Рыкунова А.И., Салимгареева Т.А., Прудников П.А., Ульякина Н.А., Фирумянц А.И., Шилко Н.С., Казанцева Ю.Е. Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с вариативными сенсорными расстройствами, легкими когнитивными нарушениями и другой нейропатологией. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):459–478. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2486>

ОБОСНОВАНИЕ

По мере эволюции нейронаук все сложнее становится объединение этих знаний в систематизированное понимание основных патогенетических закономерностей возникновения отклонений мозгового развития в детстве при врожденной полиэтиологической патологии. Накоплен внушительный объем сведений о генетической и эпигенетической регуляции мозгового онтогенеза, нейроиммунологических факторах, нейромедиации, топической нейровизуализации множества различных мозговых функций в норме и патологии. Но, несмотря на это, прорывов в предот-

ращении когнитивных и следом за ними социально-личностных осложнений врожденной патологии мозга не происходит.

Основной причиной этого нами видится обедненность новыми концептами представлений о развитии мозга в клинической норме и при нейропатологии, стагнация патогенетических позиций, их оторванность от достижений фундаментальных нейронаук. Во многом этому способствуют трудности трансляции наработок фундаментальных нейронаук в практико-ориентированные исследования. Например, имеются единичные обзоры по обобщению данных нейровизуализации при патоло-

George A. Karkashadze¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Leonid M. Yatsik¹, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Natella V. Sukhanova¹, Natalia S. Sergienko¹, Julia V. Nesterova¹, Svetlana E. Kondratova¹, Madina T. Fatakhova¹, Alexandr V. Pashkov¹, Irina V. Naumova¹, Irina V. Zelenkova¹, Viktor A. Gankovskiy¹, Svetlana G. Gubanova¹, Elizaveta V. Leonova^{1, 2}, Alina R. Pankova^{1, 2}, Anna A. Alexeeva¹, Daria A. Bushueva¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Dmitriy S. Kratko¹, Safarbegim H. Sadilloeva¹, Natalia E. Sergeeva¹, Marina A. Kurakina¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Inessa A. Povalyaeva¹, Margarita A. Soloshenko¹, Mariya I. Slipka¹, Viktor V. Altunin¹, Anastasiya I. Rykunova¹, Tatiana A. Salimgareeva¹, Pavel A. Prudnikov¹, Nadezhda A. Ulkina¹, Alexey I. Firumyantc¹, Nikita S. Shilko¹, Julia E. Kazanceva¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Levels of Neurospecific Peptides, Neurotransmitters and Neuroreceptor Markers in the Serum of Children with Various Sensory Disorders, Mild Cognitive Impairments and Other Neuropathology

Background. The role of recently discovered neurospecific peptides in the pathogenesis of acute and progressive neurologic disorders, their neuroprotective features, and possibilities to use them as markers for the course and prognosis of certain diseases have been actively studied in recent decades. However, neurospecific peptides are almost not studied in chronic residual diseases. In our study we measured the levels of neurospecific peptides and some other markers to achieve understanding of general neurophysiological trends in congenital and acquired chronic non-progressive brain pathology with reference to the selection of relevant groups — study objects. **Objective.** The aim of the study is to study patterns of neurospecific peptides, neurotransmitters and neuroreceptor markers distribution in the serum of children with various pathogenetic variants of chronic neuropathology. **Methods.** The study included children from 3 to 16 years old with different pathologies. The sample was divided into groups by pathology type: no sensory and neurological disorders, congenital sensory deficit due to mutation of genes expressed and not expressed in the brain, early acquired sensory deficit of multifactorial nature, congenital mild and severe organic disorders of central nervous system (CNS) in residual stage without baseline sensory deficit, acquired functional CNS disorders without baseline organic defect and sensory deficit. The following laboratory data (neurophysiological components) was studied: nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, neurotrophin-4, neuregulin-1-beta-1, beta-secretase, sirtuin-1, synaptophysin, neuronal nitric oxide synthase, and anti-NR2 glutamate receptor antibodies. The parameters of cognitive activity, sense of vision, sense of smell, and acoustic sense were also evaluated. **Results.** The study included 274 participants. Neuropeptides and markers have shown a variable degree and range in the group spectrum of differences from normal levels. The most variable in the examined sample was NO-synthase, as well as levels of both neurotrophins, beta-secretase, and glutamate receptor marker. All visual deficits were associated with increased NO-synthase levels ($p < 0.001$). Neuroplasticity peptides (beta-secretase, neurotrophin-3 and 4) have been activated in all pathological conditions. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor were specifically activated in mild organic CNS lesions (mild cognitive impairments), while neuregulin — in congenital genetically determined visual deficits. There was no specific activation of neuropeptides and NO-synthase level tended to decrease in cases of severe CNS lesions. **Conclusion.** The study results suggest that all types of early visual impairment are associated with increased physiological neuronal activity, and non-organic neurological functional disorders — mainly with increased physiological synaptic activity. General neuroplasticity processes were activated in all cases of visual deficits but more specific. However, more specific and well-studied processes were activated in mild organic CNS lesions, and neuroplasticity processes did not activate adequately in severe organic CNS lesions probably due to the limited neuronal and synaptic resources.

Keywords: nerve growth factor, BDNF, NO-synthase, synaptophysin, neuregulin, anti-glutamate receptor antibodies, aniridia, oculocutaneous albinism, mild cognitive impairments, children

For citation: Karkashadze George A., Namazova-Baranova Leyla S., Yatsik Leonid M., Gordeeva Olga B., Vishneva Elena A., Efendieva Kamilla E., Kaytukova Elena V., Sukhanova Natella V., Sergienko Natalia S., Nesterova Julia V., Kondratova Svetlana E., Fatakhova Madina T., Pashkov Alexandr V., Naumova Irina V., Zelenkova Irina V., Gankovskiy Viktor A., Gubanova Svetlana G., Leonova Elizaveta V., Pankova Alina R., Alexeeva Anna A., Bushueva Daria A., Gogberashvili Tinatin Yu., Kratko Dmitriy S., Sadilloeva Safarbegim H., Sergeeva Natalia E., Kurakina Marina A., Konstantinidi Tatiana A., Povalyaeva Inessa A., Soloshenko Margarita A., Slipka Mariya I., Altunin Viktor V., Rykunova Anastasiya I., Salimgareeva Tatiana A., Prudnikov Pavel A., Ulkina Nadezhda A., Firumyantc Alexey I., Shilko Nikita S., Kazanceva Julia E. Levels of Neurospecific Peptides, Neurotransmitters and Neuroreceptor Markers in the Serum of Children with Various Sensory Disorders, Mild Cognitive Impairments and Other Neuropathology. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):459–478. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2486>

гии зрения у детей, что полезно для выводов о деталях организации и реорганизации в развивающемся мозге и определения паттернов неправильного развития или поражения головного мозга [1], но отсутствуют исследования, запланированные для получения в качестве результата цельных концептов развития мозга при данной патологии. С другой стороны, обширная база фундаментальных знаний о постнатальном онтогенезе пополняется данными исследований с применением утонченных методов регистрации нейрофизиологических, цитогенетических, микроанатомических, нейроиммунологических процессов, но в основном — на экспериментальных моделях с животными. Это предполагает объективные трудности экстраполяции этих знаний на область развития мозга и когнитивных функций здорового или отклоняющегося в развитии ребенка. Таким образом, возникает незавершенность, нереализованность фундаментальных знаний в финализированные научные концепты.

В запланированном фундаментальном исследовании были использованы отдельные прогрессивные нейронаучные исследовательские методы на группах патогенетически вариативной нейропатологии у детей. Такой подход позволяет рассчитывать на результаты, которые помогут в генерации новых концепций развития патологии в постнатальном мозговом онтогенезе. В данной публикации речь идет о части исследования, в которой в качестве изучающего инструментария использовалось определение содержания нейроактивных пептидов, а также маркеров нейрорецепторов и нейромессенджеров в сыворотке крови. В качестве объекта исследования назначено несколько типов развития нервной системы: в нормальных условиях, при врожденном сенсорном дефиците вследствие мутации генов, экспрессируемых и не экспрессируемых в мозге, при рано приобретенном сенсорном дефиците полиэтиологической природы, при врожденных легких и тяжелых органических нарушениях функций центральной нервной системы (ЦНС) в резидуальной стадии без исходного сенсорного дефицита, при приобретенных функциональных расстройствах ЦНС без исходного органического дефекта и сенсорного дефицита. В качестве образца врожденных легких органических поражений мозга в резидуальной стадии без сенсорного дефицита определены легкие когнитивные нарушения. Данные состояния являются полиэтиологическими [2], легкие когнитивные нарушения рассматриваются в качестве самых очевидных отдаленных последствий перинатальных поражений ЦНС [3, 4], что подтверждается появившимися данными о морфометрических изменениях мозга при этих состояниях [5, 6], хотя в используемой по настоящее время МКБ-10 зафиксированы устаревшие позиции, согласно которым, например, специфические расстройства речи детского возраста «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических или речевых механизмов». Легкие когнитивные нарушения относятся к распространенным состояниям, поэтому это гарантировало набор большого количества участников с легким поражением ЦНС. В качестве образца врожденных тяжелых поражений ЦНС в резидуальной стадии без исходного сенсорного дефицита рассматривали выраженные нарушения когнитивных функций (задержка психического развития в возрасте 5 лет, интеллектуальная недостаточность старше 5 лет) в сочетании с нарушениями крупной и мелкой моторики, детский церебральный паралич (ДЦП). ДЦП и умственная отсталость относятся к наиболее частым последствиям умеренно-тяжелых перинатальных пора-

жений ЦНС [4, 7, 8]. Эта группа в контексте исследования значима тотальным и выраженным врожденным органическим поражением ЦНС в условиях отсутствия первичного сенсорного дефицита. В качестве приобретенных неорганических (так называемых функциональных нарушений) определили комбинированную группу нарушений, не сопровождающихся когнитивными и моторными расстройствами: тики, цефалгии сосудистого генеза, обмороки, церебрастении. Для изучения врожденного сенсорного дефицита выбраны две редкие нозологии: аниридии и глазокожная форма альбинизма. Эти состояния генетически детерминированы и обладают схожими офтальмологическими проявлениями: врожденным слабосмотрением и нистагмом. Однако они имеют генетически обусловленные различия. Аниридии встречаются с распространенностью 1 : 50 000–100 000 живорожденных и связаны с мутациями в гене *PAX6*, который управляет эмбриональным развитием нескольких тканей и органов, включая глаза, поджелудочную железу и ЦНС [9, 10]. При врожденных аниридиях главной, но не единственной причиной слабосмотра и нистагма является отсутствие радужной оболочки, хотя часто также встречается гипоплазия фовеа (центральной ямки сетчатки). Выделяются изолированные и синдромальные врожденные аниридии. Изолированные аниридии являются наиболее распространенным вариантом. Имеются данные о когнитивных нарушениях, нарушениях центральной обработки слухового восприятия и сна при врожденной аниридии [10, 11]. Синдромальные формы врожденных аниридий являются крайне редкими заболеваниями, среди них чаще выявляется синдром WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, аномалии мочеполовой системы и умственная отсталость), представляющий собой редкий синдром делеции смежных генов, характеризующийся делецией *de novo* хромосомы 11p13, включая ген *WT1* (опухоль Вильмса и аномалии мочеполовой системы) и ген *PAX6* (аниридия) [10]. К развитию умственной отсталости и ожирения при синдроме WAGR считают причастным ген *BDNF* [10, 12], но также рассматриваются и гены *SLC1A2* и *PRRG4* [13]. Глазокожная форма альбинизма также относится к редким генетическим состояниям; известно, что распространенность всех форм альбинизма в западных странах составляет от 1 : 14 000 до 1 : 17 000 [14], соответственно, глазокожная форма встречается реже. Помимо гипопигментации кожи и волос, гипопигментации радужной оболочки и глазного дна, имеются офтальмологические проявления: слабосмотрение, аномалии рефракции, фовеальная гипоплазия, врожденный нистагм и аномалия перекреста зрительных путей [15]. Глазокожная форма альбинизма связана с мутациями группы генов, вовлеченных в синтез меланина и не экспрессируемых в ЦНС [14, 15]. Ничего не сообщается о неврологических и нейрокогнитивных нарушениях у этих детей. Таким образом, изолированные врожденные аниридии и глазокожная форма альбинизма представляют в связке группы врожденного сенсорного дефицита генетической природы, связанные в одном случае с геном, экспрессируемым в глазах и ЦНС, в другом случае — с геном, экспрессируемым только в глазах. Каждое из этих состояний в исследовании представляло отдельную группу. Учитывая функционирование на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» аниридийного центра (в котором проходят обследование и лечение пациенты с аниридиями и глазокожным альбинизмом), мы рассчитывали на активное включение в исследование участников с этими редкими состояниями. Также с учетом

большой редкости состояний мы посчитали необходимым включить в исследование в качестве отдельной группы небольшое количество пациентов с синдромом WAGR. С целью сравнения групп врожденного дефицита зрения была предложена к отдельному изучению группа приобретенного дефицита зрения, в которую определили рано приобретенное слабовидение вследствие миопий. Миопии относятся к полиэтиологическим сложным состояниям, а генетическая составляющая этиологии неопределенная, как это бывает при полигенной патологии [16].

В батарею измеряемых лабораторно в крови нейрофизиологических компонентов включили 10 кандидатов: фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга, нейротрофин-3, нейротрофин-4, нейрегулин-1-бета-1, бета-секретаза, сиртуин, синаптофизин, синтазу оксида азота и антитела к глутаматному рецептору NR2.

Фактор роста нервов и нейротрофический фактор мозга относятся к наиболее широко изученным нейропептидам из группы нейротрофических факторов роста. Оба они плеiotропны, но различаются по своим функциям [17]. Фактор роста нервов (β -NGF) участвует в поддержании, пролиферации и выживании преимущественно симпатических и сенсорных нейронов, холинергических нейронов базального переднего мозга [18–20]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) меньше влияет на выживаемость нейронов, но способствует нейрогенезу, синаптогенезу, дифференциации нейронов и синапсов, мезенцефальных дофаминергических нейронов, поддерживая процессы обучения и памяти [21–23]. Оба этих нейропептида играют роль в патогенезе нейродегенеративных и нейропсихиатрических заболеваний [21]. Нейротрофин-3 и нейротрофин-4 (NT-3 и NT-4) также входят в группу нейротрофических факторов мозга, но гораздо менее изучены, хотя появляются данные, что они также участвуют в поддержании, пролиферации и выживании нейронов, росте аксонов, воздействии на моноаминовые нейротрансмиттеры [23–25] и могут участвовать в развитии некоторых нейродегенеративных заболеваний [25]. При этом, как показал обзор ограниченных доступных данных, пока точной информации о дифференцированных эффектах этих двух нейротрофинов нет. Нейрегулин-1 (NRG1-beta 1) является членом другого семейства нейрегулиновых факторов роста и развития нервной системы. Показана роль сети нейрегулина-1 в миграции и дифференцировке нейронов, в образовании синапсов и нервно-мышечных соединений, взаимодействии возбуждающих и тормозных нейронов [26, 27]. Известна ведущая роль нейрегулина-1 в развитии, выживании и миелинизации шванновских клеток [28]. В последнее время активно обсуждается роль нейрегулина в модуляции глияльных и иммунных реакций и его способность содействовать нейропротекции и ремиелинизации при повреждении ЦНС [26, 29]. Бета-секретаза 1 (BACE1) участвует в миелинизации нейронов, расщепляет белок-предшественник амилоид-бета пептида, основные ее эффекты связывают с расщеплением и регуляцией нейрегулина-1 [30, 31]. Бета-секретазу рассматривают в качестве биомаркера болезни Альцгеймера, однако попытки использовать ее ингибиторы в лечении данного заболевания у людей приводят к прекращению испытаний ввиду появления легких когнитивных нарушений [32, 33]. Это свидетельствует о том, что эффекты бета-секретазы гораздо масштабнее миелинизации или расщепления белка-предшественника амилоида и могут охватывать весь спектр действия нейрегулина-1. Синаптофизин (SYP) является распространенным белком мембраны синаптических

пузырьков, его функции еще недостаточно изучены, известно, что он участвует в регуляции высвобождения и поглощения синаптических везикул [34]. По последним данным, он поддерживает оптимальный трафик самого распространенного белка синаптических везикул — синаптобrevина-2 (непосредственно отвечающего за высвобождение везикул) — для поддержания работы синапса во время всплесков интенсивной нейронной активности [35]. Таким образом, SYP может отражать синаптическую активность, но по отдельным данным не отражает процессы синаптогенеза и нейропластичности [36]. Сиртуин-1 (SIRT1) является глобальным метаболическим игроком, он ингибирует апоптоз, синтезирует НАД и участвует в клеточном метаболизме, стимулирует глюконеогенез и кетогенез, защищает нейроны при окислительном стрессе, но также участвует в поддержании эндотелиального гликокаликса и потенцирует эндотелиальную синтазу оксида азота [37–39]. Рассматриваются кардиотропные эффекты сиртуина, его вклад в кальцификацию сосудов и диабетические нефропатии, но вклад в патогенез неврологических состояний не изучен [38–40]. Синтаза-1 оксида азота (NOS1) является нейрональной изоформой фермента, который, превращая аргинин в цитруллин, высвобождает оксид азота (NO) и выступает, таким образом, основным источником NO в ЦНС [41]. В свою очередь, NO является мессенджером, который опосредует межнейрональное взаимодействие, глутаматергическую и ГАМКергическую нейротрансмиссию, действуя как пресинаптически, так и постсинаптически, обеспечивая синаптическую пластичность [41, 42]. Фермент NOS1 контролирует флуктуацию уровня NO для выполнения нормальных физиологических функций в нейронах [43]. Накопилось достаточно много работ, подтверждающих вклад NO через фермент NOS1 или кодирующий его ген в патогенез психиатрических заболеваний (шизофрений [42, 44], депрессий [45], посттравматического стрессового расстройства и тревоги [46]), СДВГ [47], предрасположенности к инсультам, паркинсонизму, болезни Альцгеймера у взрослых [43, 48], но данные по детям остаются крайне ограниченными [49]. Антитела к NR2-субъединице NMDA-рецептора глутамата (NR2A) вырабатываются в ответ на выход в кровяное русло через гематоэнцефалический барьер фрагментов разрушенного глутаматного рецептора NR2 [50]. Соответственно, повышенное содержание антител к глутаматным рецепторам свидетельствует о сверхнормативной деструкции глутаматных рецепторов либо о повреждении гематоэнцефалического барьера. Поэтому высокие показатели антител к глутаматным рецепторам NR2 относят к маркерам ишемического повреждения мозга как в интранатальный период (перинатальные поражения ЦНС [51, 52]), так и у взрослых, что подтверждается в том числе российскими исследованиями [50]. Также рассматривают биомаркирование исходов черепно-мозговой травмы [53]. Особый интерес вызывает повышение уровня антител к NR2-рецептору при психотических обострениях [54], что некоторые ученые связывают с повреждением гематоэнцефалического барьера [55]. Вместе с тем в ряде случаев рассматривается роль антител к глутаматному рецептору NR2 как патогенетического фактора развития эпилепсии, психиатрических проявлений системной красной волчанки [56], а относительно недавно была идентифицирована тяжелая форма энцефалита, связанная с антителами к глутаматным рецепторам NR1-NR2 NMDA [54]. Необходимо добавить, что лишь некоторые из перечисленных нейропептидов используются для маркиро-

вания отдельных острых неврологических состояний. Поэтому называть их нейромаркерами в широком понимании — неверно. По функционалу их можно назвать нейроспецифическими пептидами (β -NGF, BDNF, NT-3, NT-4, NRG1-beta 1, BACE1, SIRT1, SYP), маркерами нейромессенджера (NO Synthase-1) и нейрорецептора (NR2A). Активное изучение роли нейропептидов и нейромаркеров привело в последние годы к волне экспериментальных и клинических исследований с использованием препаратов, обладающих сродством, потенцирующим либо ингибирующим действием на синтез фактора роста нервов [57–59], мозгового нейротрофического фактора [60], бета-секретазы [61, 33], оксида азота [62, 63], в лечении острых неврологических, психиатрических и нейродегенеративных заболеваний у взрослых.

Таким образом, определенный нами к лабораторной диагностике комплекс нейроспецифических компонентов отражает широкий спектр и уровни нейрональных процессов: выживаемость, нейрональную дифференцировку, рост и развитие, миелинизацию, синаптогенез, нейрогенез, апоптоз, межнейрональное взаимодействие, глутаматергическую и ГАМКергическую нейротрансмиссию, поддержание синаптической активности, внутриклеточный метаболизм. Применение данного лабораторно-диагностического инструментария на объектах исследования в виде вариативных этиопатогенетических групп детской нейропатологии способно обеспечить данными, которые будут востребованы для формирования понимания дифференцированных механизмов развития врожденной патологии мозга. Но также необходимо отметить, что эффекты большей части перечисленных нейроактивных компонентов еще недостаточно изучены. В этом аспекте результаты данного исследования могут поставить вопросы о ранее не описанных эффектах представленных нейроактивных компонентов.

Цель исследования

Цель исследования — изучить закономерности распределения комплекса нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с различными патогенетическими вариантами хронической нейропатологии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва, с 01.09.2019 по 01.07.2022. В исследование включали детей, родители которых обращались за специализированной помощью к детскому неврологу в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва. Процедуры обследования каждого участника осуществлялись в формате амбулаторных визитов и были ограничены 30-дневным сроком.

Критерии соответствия

Критерии включения

- Для всех участников: возраст от 3 до 16 лет включительно, наличие добровольного информированного согласия, подписанного официальным представителем ребенка или самим ребенком в возрасте от 16 лет.

- Для включения в группы:

- 1) группа N (нормальные неврологические функции и зрение) — сочетание отсутствия психоневрологического заболевания, дезадаптивных эмоциональных/поведенческих реакций и слабозрения;
- 2) группа M (mild disorder, легкие резидуальные органические неврологические нарушения без дефицита зрения) — заболевание из группы легких нейрокognитивных нарушений: дисфазия развития, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (форма с преимущественным дефицитом внимания), легкое когнитивное расстройство, смешанное специфическое расстройство психологического развития; отмечаемые первые симптомы когнитивного неблагополучия наблюдались как минимум не позднее первых двух лет жизни; перинатальное поражение ЦНС в анамнезе;
- 3) группа S (severe disorder, тяжелые резидуальные органические неврологические нарушения без дефицита зрения) — задержка психического развития или умственная отсталость в сочетании с моторными нарушениями либо ДЦП; отмечаемые первые симптомы наблюдались как минимум не позднее первых двух лет жизни; перинатальное поражение ЦНС в анамнезе;
- 4) группа F (functional disorder, приобретенные функциональные неорганические расстройства нервной системы без дефицита зрения) — заболевание из группы нейрофункциональных и нейрореперцептивных расстройств: церебрастения, синкопальные состояния нейрогенного генеза, хронические негенерализованные тики, мигренозные головные боли; первые симптомы-предвестники наблюдались не ранее трех лет жизни;
- 5) группа An (aniridia, врожденное слабозрение, связанное с экспрессируемым в глазах и головном мозге геном) — врожденная изолированная аниридия (несиндромальная форма);
- 6) группа Al (albinism, врожденное слабозрение, связанное с экспрессируемым только в глазах геном) — альбинизм (глазокожная форма).
- 7) группа V (acquired visual impairment, приобретенное умеренное/выраженное слабозрение) — приобретенное умеренное/выраженное слабозрение вследствие миопии, первые симптомы появились или диагноз слабозрения был выставлен в возрасте до 5 лет;
- 8) группа W (WAGR) — WAGR-синдром.

Критерий включения в группу N «сочетание отсутствия психоневрологического заболевания, дезадаптивных эмоциональных/поведенческих реакций» устанавливался неврологом на основании результатов неврологического осмотра и клинико-психологического консультирования. Критерий включения «отсутствие слабозрения» устанавливался офтальмологом на основании результатов офтальмологического осмотра. Критерии включения «заболевание из группы легких нейрокognитивных нарушений», «детский церебральный паралич», «cereбрастения», «синкопальные состояния нейрогенного генеза», «хронические негенерализованные тики», «мигренозные головные боли» в группы M, S, F устанавливались неврологом по результатам неврологического осмотра и нейropsychологической диагностики по Лурия. Критерии «отмечаемые первые симптомы наблюдались как минимум не позднее первых двух лет жизни», «перинатальное поражение ЦНС в анамнезе» для включения в группы M, S определялись неврологом на основании выписки из амбу-

латорной карты либо по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте. Критерий включения «умственная отсталость в сочетании с моторными нарушениями» в группу S устанавливался неврологом на основании результатов осмотров психиатра, невролога и при наличии показателя общего интеллекта < 70 по результатам тестирования интеллекта методикой WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) у детей старше 5 лет. Критерий включения «задержка психического развития в сочетании с моторными нарушениями» в группу S устанавливался неврологом на основании результатов осмотров невролога и при наличии показателя познавательно-речевого развития < 24 по результатам психолого-педагогической диагностики по Стребелевой у детей младше 5 лет. Критерий включения «врожденная изолированная аниридия», «альбинизм (глазокожная форма)», «WAGR-синдром» в группы An, Al и W устанавливались офтальмологом на основании задокументированного генетически верифицированного диагноза, подтвержденного данными офтальмологического осмотра. Критерий включения в группу V «приобретенное умеренное/выраженное слабовидение вследствие миопии» устанавливался офтальмологом на основании результатов офтальмологического осмотра — по этому критерию острота зрения лучше видящего глаза составляла $< 0,3$. Критерий включения в группу V «первые симптомы появились или диагноз слабовидения был выставлен в возрасте до 5 лет» устанавливался офтальмологом на основании сбора анамнестических сведений или выписки из амбулаторной карты / по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте.

Критерии не включения

- Для всех участников: 1) эпилепсия; 2) генерализованные тики; 3) острая стадия неврологического заболевания (черепно-мозговая травма, острое нарушение мозгового кровообращения, нейроинфекция, острая нейропатия); 4) нейродегенеративное заболевание; 5) нейрометаболическое заболевание; 6) обострение хронического заболевания ЦНС; 7) расстройство аутистического спектра; 8) другое психиатрическое заболевание (шизофрения, биполярное аффективное расстройство, депрессия); 9) острое инфекционно-воспалительное заболевание, включая недельный период после выздоровления; 10) обострение аллергического заболевания, включая недельный период после выздоровления; 11) обострение хронического соматического заболевания, включая недельный период после выздоровления. Критерии 1, 2, 3, 4, 5, 6 определялись на основании результатов осмотра невролога, критерии 7, 8 — на основании результатов осмотра психиатра, критерии 9, 10, 11 — на основании результатов осмотра педиатра.
- Для групп M, S, F — слабовидение любой степени (острота зрения $\leq 0,5$), критерий определялся офтальмологом по результатам офтальмологического обследования.
- Для групп N, M, S, F, V — наличие перенесенного острого неврологического заболевания после рождения в анамнезе. Критерий определялся по данным выписки из амбулаторной карты либо по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте.
- Для групп N, F и V — отсутствие перинатального поражения ЦНС в анамнезе. Критерий определялся по данным выписки из амбулаторной карты либо по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте.
- Для группы V — отсутствие у близкого родственника врожденного или рано приобретенного слабовиде-

ния. Критерий определялся на основании информирования официальным представителем ребенка.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

- Различия содержания нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора между группами участников.

Дополнительный показатель исследования

- Различия в содержании нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в подгруппах по уровням интеллектуального развития, остроты зрения, слуха, речевой аудиометрии, а также их корреляции с показателями слухового порога распознавания речи, обоняния и интеллекта. С целью увеличения результативности дополнительного анализа путем увеличения выборки запланировано объединение двух групп участников с аниридиями и альбинизмом в одну дополнительную группу с учетом схожести врожденного характера, зрительного дефекта и офтальмологических проявлений этих заболеваний при условии схожести профиля распределения нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора.

Методы измерения целевых показателей

Для определения содержания в сыворотке крови нейроспецифических пептидов, синтазы NO и антител к глутаматному рецептору NR2 использовался автоматизированный компактный иммуноферментный анализатор, позволяющий выполнять широкий перечень исследований в планшетном формате. Все обозначенные пептиды, а также маркеры нейромессенджера и глутаматного рецептора определяли методом иммуноферментного анализа (прибор — автоматический иммуноферментный анализатор LAZURITE, США). Наборы диагностикумов для нейротрофического фактора мозга, бета-секретазы, нейрегулина-1, нейротрофинов-3 и -4, а также сиртуина-1 произведены RayBiotech (США), для фактора роста нервов — R&D Systems (США), для синаптофизина и синтазы-1 оксида азота — Cloud-Clone Corp. (Китай), антитела к глутаматным рецепторам NR2 — ООО «ДРД» (Россия). Содержание нейропептидов и нейромаркеров представлено в виде количественных данных, представлены медианы, средние значения и средние квадратичные отклонения содержания нейропептидов и нейромаркеров в группах.

Показатель общего, вербального и невербального интеллекта (коэффициент интеллекта в баллах, КИ) определяли с помощью методики определения интеллекта WISC у детей старше 5 лет [64]. Помимо количественных показателей, согласно указанной методике определяли уровни интеллектуального развития: умственный дефект (КИ ≤ 69), пограничный уровень (КИ 70–79), сниженная норма (КИ 80–89), средний уровень (КИ 90–109), «хорошая норма» (КИ 110–119), высокий интеллект (КИ 120–129), весьма высокий интеллект (КИ ≥ 130).

Остроту зрения, состояние аккомодации и органа зрения определял офтальмолог с помощью стандартной диагностической процедуры с применением проектора офтальмологических знаков HUVITZ, оправы пробной универсальной ОПУ-01, набора пробных очковых линз Ship Nippon, автокераторефрактометра Topcon KR-800, щелевой лампы Keeler KSL-Z с набором диагностических линз. Согласно классификации МКБ-10 выделяли 5 уровней нарушения зрения: нормальное зрение —

острота зрения выше 0,5, легкое снижение (слабовидение) — острота зрения в пределах 0,5–0,3; умеренное слабовидение — острота зрения в пределах 0,3–0,1; тяжелое (выраженное) слабовидение — острота зрения в пределах 0,1–0,05; слепота — острота зрения ниже 0,05. В случае несовпадения остроты зрения с разных глаз отнесение участника к уровню остроты зрения определялось по остроте зрения лучше видящего глаза.

Состояние слуха определял сурдолог на основании сбора жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, отоскопии и аудиологического обследования. Аудиологическое обследование проводилось согласно стандартизированной методике [65] и включало регистрацию отоакустической эмиссии (с помощью аппарата «Нейро-Аудио»), тимпанометрию (с помощью аппарата «Аудио-СМАРТ»), тональную пороговую аудиометрию (с помощью клинического высокочастотного аудиометра АС40 с двумя независимыми каналами для исследований по воздушному и костному звукопроводению), речевую аудиометрию в свободном звуковом поле (с помощью аудиометра АС40). На основании сурдологического заключения участник определялся в три подгруппы: нормальный слух, кондуктивная тугоухость, нейросенсорная тугоухость. По результатам речевой аудиометрии участнику назначался один из 5 уровней распознавания речи: уровень 1 — 100% разборчивость при предъявлении стимула громкостью в 50 и 60 децибел (Дб); уровень 2 — 100% разборчивость при предъявлении стимула громкостью 60 Дб и 90% разборчивость при предъявлении стимула громкостью 50 Дб; уровень 3 — 90% разборчивость при предъявлении стимула громкостью 60 Дб; уровень 4 — разборчивость ниже 90% при предъявлении стимула громкостью 60 Дб; уровень 5 — разборчивость ниже 50% при предъявлении стимула громкостью 60 Дб. Также по результатам речевой аудиометрии проводилась регистрация количественного параметра — порога распознавания речи в децибелах.

Состояние обоняния определялось с помощью ольфактометрии, которая заключалась в определении порога обоняния трех ольфактантов (настойки валерианы, уксусной кислоты, нашатырного спирта) и способности идентификации одоранта с помощью специальной ольфактометрической методики [66, 67]. Количественная оценка порога обоняния и идентификационной способности проводилась в баллах согласно указанной методологии.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США).

Была проведена оценка распределения содержания исследуемых нейроактивных компонентов в основных группах. Проверка методом линейной регрессии определила распределение каждого исследуемого параметра в каждой группе и показала наличие выбросов: по β -NGF — 1 случай в группе М и 1 случай в группе F, по NT-3 — 1 случай в группе М, 1 случай в группе А1, 1 случай в группе V, по NT-4 — 2 случая в группе М и 2 случая в группе F, по SYP — 2 случая в группе М, по NR2A — 1 случай в группе М, 1 случай в группе S, 1 случай в группе F и 1 случай в группе V. Все ука-

занные случаи были исключены из анализа целевых и дополнительных показателей. Проверка на нормальность распределения по одновыборочному критерию Колмогорова – Смирнова показала выраженные значимые различия ($p < 0,001$) с нормальностью распределения значений всех изучаемых нейрокомпонентов по всем группам, кроме BDNF, который имел менее выраженные значимые различия (в пределах $p = 0,01–0,03$) с нормальностью распределения в большинстве групп, за исключением группы V, где распределение BDNF не отличалось от нормального ($p = 0,124$). С учетом ненормальности распределения основных показателей во всех группах, кроме одного показателя в одной группе, анализ различия показателей между группами проводился с помощью анализа непараметрических данных для независимых выборок по критерию Манна – Уитни. Различия в содержании изучаемых нейроактивных компонентов в подгруппах по уровням остроты зрения, слуха, речевой аудиометрии и когнитивного развития определялись с помощью критерия Крускала – Уоллиса. При этом проводилась поправка на множественную проверку гипотез Бонферрони. Различия в распределении доли женского пола в группах определялись с помощью критерия хи-квадрат. Связи содержания изучаемых нейроактивных компонентов с показателями слухового порога различения речи, порога обоняния и показателями интеллекта определялись с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. За достоверные принимались различия $p < 0,05$. По результатам корреляционного анализа мы решили приводить только те достоверные связи, сила которых превышает 0,4 ($r \geq 0,4$).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ ЦКБ РАН, протокол № 141 от 28.02.2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Выборка формировалась на основании критериев включения из числа обратившихся за специализированной амбулаторной помощью к неврологу, а также к специалистам аниридного центра в КДЦ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва, с 01.09.2019 по 01.07. 2022. Процедуру включения прошли и были допущены к исследованию 325 участников. По различным причинам (отказ ребенка от инвазивных процедур, изменившиеся семейные обстоятельства, затяжные обострения хронических заболеваний) 26 участников не прошли весь объем обследования. Из оставшихся 289 участников по техническим причинам не удалось провести корректный лабораторный анализ 15 участникам. В результате к обработке результатов были допущены данные обследования 274 участников (табл. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

Пациенты с функциональными неврологическими нарушениями и приобретенным слабовидением превышали по среднему возрасту детей с альбинизмом, аниридией и легкой органической патологией (см. табл. 1).

Проверка корреляции между содержанием нейроактивных компонентов и возрастом не показала достоверных связей ни по одному из изучаемых компонентов во всех группах, включая группу нормы, кроме слабой отрицательной связи между возрастом и содержанием β -NGF ($r = -0,394$, $p = 0,034$) в группе An. Проверка

Таблица 1. Основная характеристика участников исследования
Table 1. Key characteristics of study participants

Группы	Количество участников	Возраст		Женский пол	
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Абс., n	%
N — норма	34	9,03	4,004	15	44,1
M — легкая органическая патология	84	6,82	2,594	28	33,3
S — тяжелая органическая патология	25	7,96	3,529	10	40
F — неорганические неврологические расстройства	32	9,94	3,398	17	53,1
An — аниридия изолированная	32	6,44	2,816	20	62,5
Al — альбинизм	39	6,49	4,045	20	51,2
V — приобретенное слабовидение	24	10,08	2,888	10	41,7
W — WAGR-синдром	4	8,75	5,679	2	50,0
Всего	274	7,78	3,547	122	44,5
p		< 0,001 ¹			0,164 ²

Примечание. p^1 — межгрупповое сравнение средних, критерий Крускала – Уоллиса; p^2 — межгрупповое сравнение долей, критерий хи-квадрат. Достоверные различия по среднему возрасту ($p < 0,05$) отмечались для Al — с N, F, V; для An — с F, V; для M — с F, V.
Note. p^1 — contrast of means between groups, Kruskal-Wallis test; p^2 — comparison of ratios between groups, chi-square. Significant differences by mean age ($p < 0,05$) were noted for Al with N, F, V; for An with F, V; for M with F, V.

указанных корреляционных связей на всей выборке показала крайне слабую связь между возрастом и одним из компонентов — BDNF: $r = -0,136$, $p = 0,039$. Таким образом, подробный анализ показал, что фактор возрастных различий между отдельными группами не вносит значимого вклада в целевые показатели исследования.

Различия между группами по остроте зрения ожидаемы (табл. 2), так как слабовидение являлось основным условием формирования четырех «зрительных» групп. По порогу обоняния уксусной кислоты имелись небольшие различия группы нормы и всех групп, кроме группы V, но все эти различия исчезали при поправке на множественную проверку гипотез Бонферрони. Аналогичным образом не показали достоверности при поправке Бонферрони различия группы Al с группами M, S, An, хотя в первых двух случаях и были близки к этому (p с поправкой Бонферрони = 0,073 и 0,077).

Основные результаты исследования

Проведен сравнительный анализ содержания нейрорепептидов и нейромаркеров у участников исследуемых групп (табл. 3).

Результаты исследования показали, что содержание нейрорепептидов и маркеров в группах с патологией отличается от нормы с вариативной степенью и широтой группового спектра. Наиболее изменчивой в обследуемой выборке показала себя синтаза оксида азота, также часто различались уровни обоих нейротрофинов, бета-секретазы и маркера рецептора глутамата. Нейротрофический фактор мозга показал одно межгрупповое различие и несколько тенденций к различиям. По сиртуину различий зафиксировано не было.

Все исследуемые группы показали достоверные различия с нормой хотя бы по одному нейрорепептиду или маркеру. При этом группы весьма вариативно отличались от нормы. Состояния с дефицитом зрения имели превышения по уровням нейротрофина-4, бета-секретазы, синаптофизина, синтазы оксида азота и маркера NMDA-рецептора глутамата, причем по синтазе оксида азота большинство различий было очень высокодостоверно (табл. 4). В то же время неврологические нарушения

без сенсорного дефицита имели другой спектр достоверных различий: превышения по уровням нейротрофина-3 и -4, фактора роста нервов и бета-секретазы. Необходимо отметить что 12 межгрупповых различий имели очень высокую достоверность ($p < 0,001$).

Дополнительные результаты исследования

Было проведено сравнение содержания уровней нейрорепептидов и нейромаркеров в подгруппах по уровням остроты зрения, слуха, речевой аудиометрии, когнитивного развития, а также корреляции с показателями слухового порога различения речи, порога обоняния, идентификационной способности обоняния и интеллекта. С учетом схожести нейрорепептидного профиля групп An и Al, как и было запланировано для дополнительного анализа, эти две группы были объединены в общую дополнительную группу.

В группе легких поражений ЦНС без дефицита зрения достоверных связей выявлено не было.

В объединенной группе генетически обусловленных дефицитов зрения было установлено превышение уровня нейротрофического фактора мозга в подгруппах с тяжелыми и легкими когнитивными нарушениями по сравнению с нормальным когнитивным развитием ($p = 0,042$ для тяжелых и $p = 0,074$ для легких нарушений с поправкой на множественную проверку гипотез Бонферрони). Чем больше преобладание невербального интеллекта над вербальным, тем выше уровень синаптофизина ($r = 0,423$ при $p = 0,035$). Также в этой группе установлены различия в содержании некоторых нейрорепептидов/нейромаркеров в зависимости от исходного и фактического состояния зрения. Уровень фактора роста нервов и бета-секретазы был выше при исходном умеренном слабовидении по сравнению с исходным выраженным слабовидением (по фактору роста нервов $p = 0,014$ и по бета-секретазе $p = 0,011$ с поправкой на множественную проверку гипотез Бонферрони). Содержание нейротрофического фактора мозга прямо коррелировало с лучшей идентификаций запахов ($r = 0,424$ при $p = 0,025$). Также определена тенденция к лучшей идентификации запахов при повышении уровня бета-секретазы ($r = 0,339$ и $p = 0,078$) и фактора

Таблица 2. Показатели интеллекта, остроты зрения, обоняния и порога распознавания речи в изучаемых группах
Table 2. Indicators of intelligence, vision acuity, smell and speech recognition threshold in study groups

Показатели Группы		Общий интеллект, баллы	Вербальный интеллект, баллы	Невербальный интеллект, баллы	Разница между вербальным и невербальным интеллектом, баллы	Острота зрения исходная, единицы	Порог обоняния настойки валерианы, баллы	Порог обоняния укусной кислоты, баллы	Порог обоняния нашатырного спирта, баллы	Идентификация одорантов, баллы	Порог распознавания речи, Дб
N ⁿ	Мед.	109,00	108,00	110,00	-3,00	1,00	12,00	11,00	13,00	6,00	40,00
	Ср.	105,06	103,41	105,76	-2,35	0,93	11,15	10,85	12,62	6,73	40,00
	CO	11,87	18,01	16,37	26,97	0,14	2,03	1,52	1,89	1,58	0,00
M ^m	Мед.	104,00	100,00	102,50	-3,00	1,00	13,00	13,00	13,00	8,00	35,00
	Ср.	101,03	100,62	101,57	-1,17	0,91	11,85	11,77	12,49	7,20	36,33
	CO	14,99	15,65	16,10	15,65	0,17	1,79	2,15	2,24	1,68	6,94
S ^s	Мед.	107,00	106,00	113,00	1,00	1,00	13,00	13,00	13,50	7,50	30,00
	Ср.	106,19	108,95	105,52	3,43	0,84	12,10	12,05	13,00	7,55	30,00
	CO	17,89	18,11	20,55	15,49	0,24	1,33	1,96	1,65	1,23	0,00
F ^f	Мед.	101,00	100,00	103,00	-1,00	1,00	12,00	13,00	14,00	7,00	40,00
	Ср.	103,40	102,87	104,47	-1,60	0,93	10,56	12,11	13,44	6,22	37,50
	CO	10,40	9,88	14,76	15,81	0,14	3,05	1,36	1,01	2,82	5,00
An ^a	Мед.	92,00	89,00	93,00	-1,00	0,10	13,00	13,00	13,50	7,50	30,00
	Ср.	92,95	94,48	92,60	0,40	0,11	12,36	12,21	12,93	7,64	35,00
	CO	14,63	16,77	13,28	13,55	0,07	1,28	1,67	2,09	1,22	7,07

Таблица 2. Окончание
Table 2. Окончание

Показатели Группы		Общий интеллект, баллы	Вербальный интеллект, баллы	Невербальный интеллект, баллы	Разница между вербальным и невербальным интеллектом, баллы	Острота зрения исходная, единицы	Порог обоняния настойки валерианы, баллы	Порог обоняния укусной кислоты, баллы	Порог обоняния нашатырного спирта, баллы	Идентификация одорантов, баллы	Порог распознавания речи, Дб
Al ^I	Мед.	104,00	95,50	101,00	-6,00	0,08	12,00	12,00	13,00	5,50	30,00
	Ср.	97,89	94,44	101,39	-6,88	0,10	11,87	11,94	12,69	5,69	32,00
	CO	18,43	20,72	17,65	20,84	0,07	1,19	1,39	1,82	1,92	5,70
V ^v	Мед.	100,50	104,00	104,00	-5,00	0,20	13,00	12,00	13,00	7,00	35,00
	Ср.	102,50	99,29	103,41	-5,67	0,20	12,09	11,27	11,55	6,91	35,00
	CO	13,09	12,40	17,42	13,90	0,18	1,30	1,56	2,70	1,30	7,07
W ^w	Мед.	99,00	98,00	110,00	-7,00	0,08	13,00	13,00	13,00	6,00	35,00
	Ср.	95,00	96,33	99,00	-2,67	0,06	13,00	12,67	13,33	6,33	35,00
	CO	16,37	10,60	21,70	12,10	0,04	0,00	0,58	0,58	0,58	7,07
Вся выборка	Мед.	101,00	100,00	103,00	-3,00	0,80	13,00	12,00	13,00	7,00	30,00
	Ср.	101,03	100,51	101,80	-1,57	0,61	11,83	11,79	12,65	6,96	34,77
	CO	15,18	16,47	16,79	17,17	0,41	1,73	1,83	2,02	1,72	6,00
P [*]		0,141	0,131	0,130	0,667	< 0,001	0,352	0,046	0,577	0,032	0,145

Примечание. Мед. — медиана; Ср. — среднее значение; CO — стандартное квадратичное отклонение. <*> — межгрупповое сравнение средних, критерий Крускала – Уоллиса.
Note. Me (Med.) — median; M (Cr.) — mean; SD (CO) — standard deviation. <*> — contrast of means between groups, Kruskal-Wallis test.

Таблица 3. Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора при различной хронической нейропатологии

Table 3. Levels of neurospecific peptides, neurotransmitters and neuroreceptor markers in various chronic neuropathologies

Показатели Группы		β-NGF, пг/мл	BDNF, нг/мл	NT-3, пг/мл	NT-4, пг/мл	NRG1-β1, пг/мл	BACE1, нг/мл	SIRT1, нг/мл	SYP, нг/мл	NO Synthase-1, нг/мл	NR2AT, нг/мл
N ⁿ	Мед.	30,51 ^{m*}	28,86	0,00 ^{msflv}	1,17 ^{msalv}	7,64 ^{al}	1,20 ^{msfalv}	0,000	0,000 ^{fav}	0,000 ^{alw}	1,15 ^{al}
	Ср.	282,30	37,17	114,29	32,30	187,12	32,71	3,93	0,028	0,80	1,35
	CO	876,00	22,89	438,70	56,74	613,89	80,14	9,31	0,074	2,56	0,66
M ^m	Мед.	134,63 ^{n**}	43,84 ^l	19,02 ⁿ	36,48 ⁿ	68,63	6,71 ⁿ	0,000	0,000	0,000 ^{al}	1,20 ^a
	Ср.	470,45	46,56	207,94	190,04	360,34	54,76	26,77	0,068	1,23	1,55
	CO	796,20	23,67	606,81	304,58	796,21	88,29	68,05	0,110	3,18	0,97
S ^s	Мед.	132,97	39,55	23,47 ⁿ	75,01 ^{nfalw}	99,84	8,88 ⁿ	0,000	0,000 ^a	0,000 ^{falvwb}	0,93 ^{alvwb}
	Ср.	811,60	45,19	444,82	191,44	438,72	49,09	39,65	0,081	0,00	1,22
	CO	1423,79	22,52	902,92	228,00	801,99	85,06	89,91	0,163	0,00	0,86
F ^f	Мед.	85,35	30,24	17,13 ^{n^l}	20,76 ^s	9,82 ^a	10,88 ⁿ	0,000	0,000 ⁿ	0,000 ^{s^{al}}	1,38
	Ср.	244,43	36,39	56,91	67,40	139,70	79,00	10,87	0,135	1,82	1,62
	CO	365,07	24,93	87,84	109,74	305,33	109,50	25,83	0,203	3,67	0,91
An ^a	Мед.	42,35 ^b	38,24	53,68	23,67 ^{n^s}	103,35 ^{n^f}	14,78 ⁿ	0,000	0,058 ^{n^s}	3,399 ^{n^{msf}}	2,20 ^{n^{ms}}
	Ср.	253,82	43,65	52,85	41,58	166,02	77,85	4,80	0,093	4,30	1,98
	CO	653,94	17,41	32,99	49,25	213,83	103,35	11,52	0,139	4,07	0,95
Al ^l	Мед.	17,23	36,27 ^m	64,95 ^{n^f}	24,00 ^{n^s}	85,12 ⁿ	16,67 ⁿ	0,000	0,00 ^b	4,67 ^{n^{msf}}	2,08 ^{n^s}
	Ср.	688,92	36,21	261,59	136,47	555,28	78,15	24,14	0,068	4,63	1,89
	CO	1340,02	13,85	586,85	280,57	1483,09	103,92	61,89	0,131	4,44	0,89
V ^v	Мед.	156,00	35,74	57,82 ⁿ	44,03 ⁿ	70,73	88,44 ⁿ	0,000	0,015 ⁿ	0,000 ^s	1,33 ^s
	Ср.	1762,83	37,30	108,64	250,67	402,97	120,70	1,41	0,153	2,59	1,66
	CO	3670,30	19,84	194,84	394,69	991,34	116,62	2,14	0,229	4,34	0,83
W ^w	Мед.	34,42	19,76	32,03	11,08 ^s	43,68	126,14	4,465	0,034	3,521 ^{n^s}	2,12 ^s
	Ср.	144,94	28,22	33,61	15,09	54,48	125,82	4,79	0,062	3,93	2,08
	CO	244,53	19,95	37,69	18,61	64,51	143,97	5,43	0,085	4,58	0,96
Вся выборка	Мед.	91,39	37,85	43,67	27,89	69,66	10,88	0,000	0,000	0,000	1,34
	Ср.	563,50	41,29	185,32	132,92	302,29	68,17	18,00	0,085	2,13	1,65
	CO	1383,85	21,76	533,34	248,08	692,63	98,43	53,31	0,149	3,75	0,93

Примечание. Мед. — медиана; Ср. — среднее значение; CO — стандартное квадратичное отклонение. <*> — ^{nmsfalvw} показатель достоверно различается по критерию Манна – Уитни с показателем группы, которая обозначается данной литерой. <*> — оранжевые цвета ячеек отражают показатели, достоверно *превышающие* показатели группы нормы, в т.ч. светло-оранжевым цветом выделены ячейки тех показателей, которые превышают показатели группы нормы, но одновременно ниже показателей какой-либо из других групп. Светло-синим цветом выделены ячейки с показателями, которые демонстрируют достоверное *снижение* по сравнению с показателями какой-либо другой группы чаще, чем это происходит для группы нормы (например, показатели NOS1 в группе S уступали таковым 6 групп, а группа нормы уступала всего 3 группам).

Note. Me (Мед.) — median; M (Ср.) — mean; SD (CO) — standard deviation. <*> — ^{nmsfalvw} indicator differs significantly (according to Mann-Whitney test) from the group indicator, marked by this letter. <*> — the orange cells reflect the indicators reliably exceeding normal group indicators, including the light orange cells which indicators exceed the normal group indicators but below the indicators of any other group. Light blue cells indicate significant decrease compared to any other group, more often than is the case for normal group (for example, the NOS1 levels in group S were lower to those of 6 groups, and the normal group was lower only for 3 groups).

Таблица 4. Показатели достоверности различий содержания нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови участников разных групп

Table 4. Measure of reliability of differences in the levels of neurospecific peptides, neurotransmitters and neuroreceptor markers in serum of different groups participants

Пары групп ²	Достоверность различий содержания нейропептидов и нейромаркеров, p^1									
	β -NGF	NRG-1	NT-3	NT-4	SIRT1	BACE	SYP	NO S-1	NR2A	BDNF
n m	0,019	> 0,1	0,019	< 0,001	> 0,1	0,001	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n s	> 0,1	> 0,1	0,027	< 0,001	> 0,1	0,016	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n f	> 0,1	> 0,1	0,049	> 0,1	> 0,1	0,014	0,026	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n a	> 0,1	0,011	> 0,1	0,039	> 0,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,017	> 0,1
n l	> 0,1	0,013	< 0,001	0,029	> 0,1	0,019	> 0,1	< 0,001	0,024	> 0,1
n v	> 0,1	> 0,1	0,019	0,004	> 0,1	0,009	0,026	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n w	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,042	> 0,1	> 0,1
m s	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,053	> 0,1	> 0,1
m f	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,072
m a	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	< 0,001	0,049	> 0,1
m l	> 0,1	> 0,1	0,078	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	< 0,001	> 0,1	0,049
s f	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,020	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,020	> 0,1	> 0,1
s a	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,004	> 0,1	> 0,1	0,053	< 0,001	0,006	> 0,1
s l	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,029	> 0,1	> 0,1	> 0,1	< 0,001	0,024	> 0,1
s v	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,009	0,033	> 0,1
s w	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,027	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,001	0,026	> 0,1
f a	> 0,1	0,051	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,012	> 0,1	0,084
f l	> 0,1	> 0,1	0,036	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,011	> 0,1	> 0,1
a l	> 0,1	> 0,1	0,086	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,079	> 0,1	> 0,1	> 0,1
a v	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,095	> 0,1	> 0,1
a w	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,069

Примечание. ¹ p — критерий Манна – Уитни, жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,1$, в т.ч. ячейки светло-серого цвета содержат показатели $p \leq 0,05$, ячейки темно-серого цвета — $p \leq 0,001$. ² Приведены только те пары групп, которые показали достоверность различий хотя бы по одному нейропептиду.

Note. ¹ p — Mann-Whitney test, bold font shows indicators $p < 0.1$, including light gray cells containing indicators $p \leq 0.05$, dark gray cells — $p \leq 0.001$. ² Only those groups pairs that showed the statistical significance in at least one neuropeptide are presented.

роста нервов ($r = 0,332$ при $p = 0,078$). Других связей в этой группе выявлено не было.

В группе негенетических (приобретенных) дефицитов зрения также выявлены некоторые связи нейропептидов/нейромаркеров с обонятельными функциями. Высокий уровень сиртуина связан с лучшей обонятельной пороговой чувствительностью к настойке валерианы ($r = 0,584$ при $p = 0,028$), а также определена тенденция к худшей способности идентифицировать запахи при высоком уровне синтазы оксида азота ($r = 0,508$ при $p = 0,053$).

В группах нейрофункциональных нарушений и тяжелых поражений ЦНС достоверных связей выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Нейропептиды и маркеры показали вариативную степень различий по группам. Наиболее изменчивой в обследуемой выборке показала себя нейрональная синтаза оксида азота, также часто различались уровни обоих нейротрофинов, бета-секретазы и маркера рецептора глутамата. При дефицитах зрения с большой достоверностью был повышен уровень синтазы оксида азота. При всех патологических состояниях активировались пептиды нейропластичности — бета-секретаза, нейротрофины-3 и -4. При легких органических поражениях ЦНС специфично активировались фактор роста нервов и мозговой нейротрофический фактор, а при врожденных генетически

детерминированных зрительных дефицитах специфично активировался нейрегулин. При тяжелых поражениях ЦНС специфической активации нейропептидов не определялось, а уровень синтазы оксида азота демонстрировал тенденцию к снижению по сравнению с нормой.

Ограничения исследования

Группы М, S, F включали различные нозологии, что могло способствовать неоднородности результатов и искажению реальных закономерностей. Некоторая возрастная неоднородность групп может ограничивать интерпретацию результатов, хотя анализ не показал существенной возрастной зависимости изучаемых компонентов как на общей выборке, так и в каждой группе. Интерпретация результатов, связанная с группой W, требует осторожности ввиду ее крайней малочисленности.

Интерпретация результатов исследования

В начале обсуждения необходимо развеять опасения, которые возникают из понимания того, что определение нейроактивных компонентов в ликворе более достоверно отражает процессы в мозге по сравнению с их сывороточным содержанием, в том числе по причине известного факта возможности синтеза нейропептидов вне головного мозга [68, 69]. В исследовании WAGR-синдром показал тенденцию к отличию от несиндромальных аниридий по более низкому уровню BDNF ($p = 0,069$). Известно, что в развитие WAGR-синдрома, помимо гена PAX-6, мутация которого вызывает аниридию, вовлечен ген BDNF. С учетом крайней малочисленности группы WAGR такой результат показателен с точки зрения демонстрации корректности отражения сывороточным содержанием нейропептида, определявшимся в исследовании, реальных патогенетических процессов в головном мозге.

Результаты измерения лишь некоторых показателей (β -NGF, BDNF) в одной группе — легких когнитивных нарушений — могут условно сравниваться с результатами других исследований. Работы по фактору роста нервов в близком тематическом поле сконцентрированы в основном на последствиях перинатальных поражений ЦНС и недоношенности в ранний восстановительный период и реже — в возрасте до одного года, но в большинстве из них анализируются последствия поражений ЦНС в общем, без дифференцировки по тяжести и клиническим последствиям [70–72]. В работе, в которой проводилась градация перинатальных поражений ЦНС, установлено, что при легких поражениях ЦНС содержание фактора роста нервов в сыворотке повышалось, тогда как при средних и тяжелых поражениях — снижалось [73]. Это коррелирует с нашими данными, которые показывают, что при легких когнитивных нарушениях, которые являются врожденными, вероятно, вследствие перинатальных поражений ЦНС, уровень β -NGF превышает норму, тогда как группа последствий тяжелых поражений ЦНС не имела этих различий. В исследовании, где оценивались антитела к фактору роста нервов, были показаны их повышенные уровни при задержках психического развития до одного года [74]. Исследования уровня фактора роста нервов при резидуальных неврологических состояниях у детей старше года крайне редки. В одной из этих работ не было показано изменение уровня β -NGF у подростков с ДЦП (повышение отмечалось лишь в подгруппе с эпилепсией), что коррелирует с нашими данными — с поправкой на то, что в нашей группе тяжелых поражений ЦНС случаи ДЦП были объединены с задержками психического развития / интеллектуальной недостаточностью резидуально-органического генеза [75].

Схожая ситуация с BDNF: исследования сосредоточены на детях до одного года. В единственной работе на схожей целевой группе не показано изменений уровня BDNF у подростков с ДЦП, что совпадает с нашими данными [75]. Многочисленные исследования с изучением уровня антител к субъединице глутаматных рецепторов NR2 сосредоточены на острых неврологических состояниях и их ранних восстановительных периодах, так как ориентированы на поиск потенциала маркировки острых заболеваний и их прогноза.

Таким образом, немногочисленные сравнения с данными литературы обнаруживают частичные подтверждения наших результатов по β -NGF и BDNF в группах резидуальных неврологических нарушений без дефицита зрения. Остальные результаты этого исследования остаются вне сопоставления с другими работами, а его дизайн не имеет аналогов, поэтому основная часть обсуждения результатов будет представлена интерпретацией оригинальных данных в преломлении поставленной задачи определения вариативных патогенетических механизмов развития отдельных нейропатологических состояний у детей.

Все зрительные нарушения (включая даже малочисленную группу WAGR-синдрома) отличались, по крайней мере от тяжелых неврологических поражений без дефицита зрения, повышенным содержанием нейрональной синтазы оксида азота и антител к глутаматным рецепторам. Это выглядит весьма неожиданным с учетом того, что группы дефицита зрения имели различающиеся этиологию и течение: расхождения по мутациям генов, экспрессируемым / не экспрессируемым в головном мозге, врожденности/приобретенности дефицита зрения, по частоте когнитивных нарушений, то есть по нарушениям мозговых функций. Почти все превышения синтазы оксида азота по сравнению с другими группами имели очень высокие достоверности различий ($p < 0,001$). Как упоминалось в обосновании исследования, функции NO как нейромессенджера достаточно широки, он регулирует межнейрональное взаимодействие опосредованно через глутаматергическую и ГАМКергическую нейротрансмиссию. Известно, что фермент NOS1 контролирует флуктуацию уровня NO для выполнения нормальных физиологических функций в нейронах [43]. Исходя из этого, мы предполагаем, что наши данные демонстрируют повышенную напряженность нейромедиаторных процессов, переключений межнейрональных и межансамблевых взаимодействий, которые, таким образом, характерны для широкого спектра дефицитов зрения у детей, и повышенный уровень NOS1 отражает этот процесс. При этом речь идет именно о повышенном напряжении в пределах нормальной нейрофизиологии, поскольку при резидуальных неврологических поражениях с легкими и тяжелыми нарушениями функций уровень NOS1 не отличается от нормы. Превышения NOS1 более характерны для врожденных дефицитов зрения, которые, как правило, являются более выраженными.

Согласованным с вышеизложенной гипотезой является и превышение при врожденных дефицитах зрения уровня антител к NR2-субъединице глутаматных рецепторов NMDA, что может служить подтверждением высокого напряжения глутаматергической нейромедиации.

Повышенный уровень нейрегулина NRG1-beta 1 также специфичен, но только для врожденных дефицитов зрения. В данном случае речь идет уже о нейропептиде, непосредственно задействованном в процессах нейропластичности. Мы не можем связать дефициты зрения

с особой активацией процессов выживания и миелинизации шванновских клеток, к которому более всего считают причастным нейрегулин. Но нейрегулин остается не до конца изученным нейропептидом: его участие в дифференцировке нейронов, образовании нейрональных и нейромышечных синапсов, взаимодействии возбуждающих и тормозных нейронов, а также еще не открытые механизмы вполне могут обуславливать специфику повышения его содержания у детей с более тяжелыми врожденными, генетически обусловленными дефицитами зрения.

Также при дефицитах зрения повышались по сравнению с группой нормы уровни нейротрофина-4 и бета-секретазы 1, но неспецифично — так как эти нейропептиды были повышены и при легких/тяжелых неврологических поражениях без дефицита зрения. Одновременное повышение содержания NT-4 и BACE1 может демонстрировать общие механизмы активации и интенсификации нейропластичности при врожденных дефицитах зрения и неврологических поражениях без дефицита зрения. В этом аспекте NT-4 и BACE1 выглядят более глобальными, неспецифическими регулирующими нейропептидами по сравнению с другими, изучаемыми в данном исследовании.

Внутри круга состояний дефицитарного зрения имеются определенные различия, но не между собой, а по отношению к норме. Так, приобретенные дефициты зрения по уровню NOS1 и NR2A превышают лишь уровень тяжелых поражений ЦНС, но не нормы — то есть для них характерна меньшая физиологическая напряженность нейрональной активности. Кроме того, при приобретенных дефицитах зрения значимо не меняется нейрегулин, который повышен при врожденных дефицитах зрения.

Особо выделяется альбинизм. Во-первых, при альбинизме не повышен, в отличие от других дефицитов зрения, уровень синаптофизина. Синаптофизин необходим для поддержания текущей синаптической активности на высоком физиологическом уровне. Данный факт требует дальнейшего изучения, так как сложно поддается объяснению в свете того, что при альбинизме степень слобовидения не меньше, чем при аниридии. Во-вторых, только при альбинизме повышен уровень нейротрофина-3, причем очень достоверно ($p < 0,001$). По синаптофизину и нейротрофину-3 имеются даже тенденции к различиям между альбинизмом и аниридией ($p = 0,079$ и $p = 0,086$), что доказывает неслучайность данной специфики альбинизма. Учитывая, что, судя по литературным данным и характеристикам нашей выборки, альбинизм в целом более благополучен по неврологическим осложнениям, чем аниридия, повышение NT-3 может отражать большую вовлеченность процессов нейропластичности при альбинизме.

Возможно, характерная для аниридий мутация в гене *PAX6*, экспрессируемом в мозге, подавляет нейропластичность, связанную с NT-3. При аниридиях уровень синаптофизина и бета-секретазы был повышен максимально высокодостоверно ($p < 0,001$) по сравнению с превышениями нормы в других группах. Это демонстрирует, что процессы общей регулирующей активации (бета-секретаза) и частной синаптической активности устойчиво напряжены при сенсорных дефицитах, обусловленных мутациями гена, экспрессируемого в глазах и головном мозге.

В объединенной группе врожденных дефицитов зрения исходно менее выраженное слобовидение сопровождалось более высокими уровнями фактора роста нервов и бета-секретазы. Как уже указывалось, бета-

секретаза при дефицитарном зрении в целом превышала норму, то есть при дефицитах зрения бета-секретазная нейропластичность активирована. В таком случае ассоциированные с бета-секретазой процессы нейропластичности не включаются при выраженном врожденном слобовидении. Что касается фактора роста нервов, его содержание при врожденных дефицитах зрения не превышает достоверно норму, поэтому говорить о его включенности в нейропластичность не приходится, видимо, эта включенность появляется также при менее выраженном слобовидении, но не так активно, как в случае с бета-секретазой. Отдельного внимания заслуживает при врожденных дефицитах зрения установленная прямая связь между нейротрофическим фактором мозга и идентификационной способностью обоняния. Можно предположить, что активация нейропластичности при врожденном слобовидении улучшает обонятельные функции, что напоминает известный феномен перекрестной нейропластичности. Такого же характера, но менее достоверная связь установлена для бета-секретазы и фактора роста нервов, что указывает на неслучайность данных результатов.

Приобретенные дефициты зрения сопровождаются тем же спектром изменений, что и врожденные дефициты, за исключением отсутствия активации нейрегулина.

В отличие от дефицитов зрения, легкие и тяжелые поражения ЦНС без дефицита зрения не обладали объединенной спецификой. Они требуют отдельного рассмотрения. Легкие поражения ЦНС, представленные легкими когнитивными нарушениями, сопровождались повышением уровней NT-3, NT-4 и BACE1, но эти нейропептиды были повышены и при дефицитах зрения. Специфичными для легких когнитивных нарушений были превышения уровней фактора роста нервов по сравнению с группой нормы и нейротрофического фактора по сравнению с альбинизмом. Таким образом, показано, что процессы нейропластичности, ассоциированные с наиболее известными нейропептидами из группы нейротрофических факторов (β -NGF и частично BDNF), находятся в активированном состоянии при легких, но не тяжелых поражениях ЦНС. Известно, что β -NGF связан с процессами дифференцировки, роста и выживания нейронов при повреждении мозга, но в нашем случае исследование проводилось в резидуальный период. По всей видимости, при легких когнитивных нарушениях повышенный уровень β -NGF и BDNF отражает повышенную потребность в новых нейрональных связях и синаптогенезе. В связи с этим можно предполагать истощение процессов нейропластичности при тяжелых поражениях ЦНС либо ее снижение в отсутствие положительной обратной связи в условиях ограничения эффективности синаптогенеза при этих состояниях. Внутри легких когнитивных нарушений содержание всех перечисленных нейропептидов не менялось в зависимости от уровня интеллекта либо функционирования сенсорных систем.

Тяжелые резидуальные поражения ЦНС показали активацию нейропластичности, связанной с NT-3, NT-4 и бета-секретазой, но эти процессы характерны и для других групп. Вопреки ожиданиям, при этих состояниях не изменены уровни β -NGF и BDNF, содержание которых повышено при легких поражениях ЦНС, — гипотеза по этому поводу приведена выше. А синтаза оксида азота в группе тяжелых поражений ЦНС позиционируется даже ниже, чем в группе нормы, достоверно уступая содержаниям 6 из 8 групп (в группе нормы содержание синтазы оксида азота ниже, чем в 3 «зрительных» группах). Также синтаза оксида азота имеет тенденцию к снижению в этой группе

по сравнению с легкими поражениями ЦНС ($p = 0,053$). Мы предполагаем, что, судя по общей логике поведения синтазы оксида азота в нашем исследовании, при тяжелых поражениях ЦНС уровень функциональной напряженности нервной деятельности снижен, видимо, вследствие ограниченности нейрональных ресурсов. Таким образом, специфика тяжелых резидуальных поражений ЦНС связана с ограниченностью нейропластичности и низким уровнем синтазы оксида азота.

Функциональные неорганические нарушения ЦНС не показали активации нейропластичности (за исключением небольшого превышения уровня NT-3, который еще и уступает уровню при альбинизме). Уровень синтазы оксида азота также несколько превышает уровень нормы, но уступает уровням врожденных дефицитов зрения. В отличие от легких и тяжелых поражений ЦНС, при этих состояниях повышен уровень синаптофизина, не уступая при этом аниридиям и приобретенному слабовидению. Повышенный уровень синаптической функциональной активности на фоне умеренно повышенного общего напряжения нервной деятельности и невысокой нейропластичности является основной характеристикой этих состояний.

Основной массив данных о функциях нейроспецифических пептидов, синтазы оксида азота и антител к глутаматным рецепторам формируется по результатам исследований их содержания в биологических средах при острых неврологических состояниях. В этом отношении наши данные, полученные применительно к разным группам врожденных и приобретенных хронических патологических состояний, могут стать источником новых сведений об их функциях. Прежде всего обращает на себя внимание, что группа нейропептидов, которую связывают с нейропластичностью, показывает себя на наших группах неоднородно. NT-3 и NT-4 ведут себя отлично от относящихся к их классу родственных нейротрофинов β -NGF и BDNF. В целом они кажутся менее специфичными по сравнению с последними, но, в свою очередь, различаются между собой, о чем информации ранее практически не было. В частности, NT-3, в отличие от NT-4, не активируется при врожденном дефиците зрения, связанном с мутацией экспрессируемого в мозге гена, а также и при приобретенных полиэтиологических дефицитах зрения. β -NGF активирован исключительно при врожденных легких когнитивных нарушениях, то есть при тех состояниях, которые требуют нейропластичности в течение длительного времени для восстановления и перестройки при относительной сохранности ресурса. Таким образом, в нашем исследовании фактор роста нервов играет наиболее специфичную роль в отношении нейропластичности. Также проявляет себя нейротрофический фактор мозга, который при легких когнитивных нарушениях выше, чем при врожденных дефицитах зрения, вызванных мутацией не экспрессируемого в мозге гена. При этом при врожденных дефицитах зрения BDNF повышается в случае снижения когнитивных функций. Вместе с тем при более тяжелых мозговых поражениях два последних фактора никак себя не проявляют, в связи с чем мы предполагаем, что на их уровень в резидуальной стадии влияет общая сохранность мозговых ресурсов. NT-3, NT-4 и в особенности бета-секретаза проявляют себя в качестве универсальных регуляторов нейрональных процессов, видимо, выходящих за рамки нейропластичности. Нейрегулин повышается исключительно при врожденных дефицитарных состояниях зрения, что ставит вопрос о том, что он скорее участвует в поддержании естественной нейропластичности,

но не в условиях нейропатологии, как другие нейропептиды. Самым чувствительным компонентом в изучаемом комплексе оказалась синтаза оксида азота, которая, судя по нашим результатам, отражает общий уровень напряженности нейрональных процессов в естественных условиях. В отличие от нее синаптофизин, видимо, демонстрирует спектр естественной активности, ограниченный исключительно синаптической областью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования установлено множество разнокалиберных фактов, которые позволяют раскрыть глобальные вариативные сценарии мозговых процессов при врожденной и приобретенной патологии нервной системы, а также по-новому оценить функции изучаемых нейроактивных компонентов при хронической неврологической патологии. При легких когнитивных нарушениях активируется максимальный спектр нейроспецифических пептидов, причастных к процессам нейропластичности, включая специфические только для них фактор роста нерва и мозговой нейротрофический фактор. Это свидетельствует о том, что, во-первых, данные состояния имеют четкую нейробиологическую природу, во-вторых, они нуждаются и сопровождаются активными мозговыми перестройками и синаптогенезом, обладая необходимым ресурсом к этому. При тяжелых поражениях ЦНС в резидуальной стадии нейропластичность активирована в ограниченном спектре нейропептидов, а также низок уровень общей напряженности процессов функциональной нейрональной активности, вероятно, вследствие недостаточности ресурсов. При врожденном и приобретенном слабовидении происходят активные мозговые процессы, отличающиеся от патологии нервной системы без дефицита зрения. При слабовидении уровень общей напряженности процессов нейрональной активности максимален, скорее всего, вследствие компенсаторной активации других сенсорных систем. При этом активированы и общие механизмы нейрорегуляции, и специфические, связанные с нейрегулином, который, видимо, задействован в естественной нейропластичности, связанной с сенсорными системами. Между схожими врожденными зрительными расстройствами различной генетической природы наблюдаются отличия: при аниридиях нейропластичность ограничена — из нее исключается активация нейротрофина 3. Установленные патофизиологические особенности диктуют дифференцированные подходы к ведению детей с изученными патологическими состояниями, в том числе с учетом выраженности первичных сенсорных и неврологических дефицитов, в области нутритивной, медикаментозной поддержки высокой функциональной активности и нейропластичности, сенсорной стимуляции, психологических методов коррекции, гигиены общих, учебных и коррекционных нагрузок. Результаты нашей работы также ставят вопрос о перспективах исследования применения лекарственных разработок, использующих эффекты нейроспецифических пептидов, в лечении хронической нейропатологии детского возраста.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.А. Каркашадзе — планирование, литературный обзор, организация, неврологическое обследование, статистическая обработка и анализ данных, подготовка публикации.

Л.С. Намазова-Баранова — общее руководство, планирование, организация, подготовка публикации.

Л.М. Яцык — организация, неврологическое обследование.

Е.А. Вишнева, К.Е. Эфендиеву — планирование, организация, подготовка публикации.

О.Б. Гордеева — лабораторная диагностика.

Е.В. Кайтукова — организация.

Н.В. Суханова — организация, офтальмологическое обследование.

Н.С. Сергиенко, Ю.В. Нестерова — неврологическое обследование.

С.Э. Кондратова — офтальмологическое обследование.

М.Т. Фатахова, А.В. Пашков, И.В. Наумова — сурдологическое обследование.

И.В. Зеленкова, В.А. Ганковский, С.Г. Губанова — ольфактометрия.

Е.В. Леонова, А.Р. Панкова, А.А. Алексеева — педиатрическое обследование.

Д.А. Бушуева, Т.Ю. Гогберашвили, Д.С. Кратко, Н.Е. Сергеева, М.А. Куракина, Т.А. Константиныди, П.А. Прудников, Н.А. Улькина, Ю.Е. Казанцева — нейрокognитивное обследование.

С.Х. Садиллоева — организация, нейрокognитивное обследование.

М.С. Солошенко, В.В. Алтунин — консультирование.

И.А. Поваляева, М.И. Слипка — учет и регистрация данных.

А.И. Рыкунова, Н.С. Шилко — подготовка публикации.

Т.А. Салимгареева — организация, учет и регистрация данных.

А.И. Фирумянц — литературный обзор.

AUTHORS' CONTRIBUTION

George A. Karkashadze — planning, literature review, organization, neurologic examination, statistical processing and data analysis, manuscript preparation.

Leyla S. Namazova-Baranova — general management, planning, organization, manuscript preparation.

Leonid M. Yatsik — organization, neurologic examination.

Olga B. Gordeeva — laboratory diagnosis.

Elena A. Vishneva — planning, organization, manuscript preparation.

Kamilla E. Efendieva — planning, organization, manuscript preparation.

Elena V. Kaytukova — organization.

Natella V. Sukhanova — organization, ophthalmic examination.

Natalia S. Sergienko, Julia V. Nesterova — neurologic examination.

Svetlana E. Kondratova — ophthalmic examination.

Madina T. Fatakhova, Alexandr V. Pashkov, Irina V. Naumova — audiology examination.

Irina V. Zelenkova, Viktor A. Gankovskiy, Svetlana G. Gubanov — olfactometry.

Elizaveta V. Leonova, Alina R. Pankova, Anna A. Alexeeva — pediatric examination.

Daria A. Bushueva, Tinatin Yu. Gogberashvili, Dmitriy S. Kratko, Natalia E. Sergeeva, Marina A. Kurakina, Tatiana A. Konstantinidi, Pavel A. Prudnikov, Nadezhda A. Ulkina, Julia E. Kazanceva — neurocognitive examination.

Safarbegim H. Sadilloeva — organization, neurocognitive examination.

Margarita A. Soloshenko, Viktor V. Altunin — consulting.

Inessa A. Povalyeva, Mariya I. Slipka — data registration and recording.

Anastasiya I. Rykunova, Nikita S. Shilko — manuscript preparation.

Tatiana A. Salimgareeva — organization, data registration and recording.

Tatiana A. Salimgareeva — literature review.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний «Санофи», «Герофарм».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

George A. Karkashadze — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi, Geropharm.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Г. А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

Ю.В. Нестерова

<https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>

А.В. Пашков

<https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>

И.В. Зеленкова

<https://orcid.org/0000-0001-6158-9064>

В.А. Ганковский

<https://orcid.org/0000-0003-4962-6998>

С.Г. Губанова

<https://orcid.org/0000-0001-7649-5933>

А.Р. Панкова

<https://orcid.org/0000-0002-7628-122X>

Т.Ю. Гогберашвили

<https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

Н.Е. Сергеева

<https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>

А.И. Рыкунова

<https://orcid.org/0000-0001-5790-6223>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Krägeloh-Mann I. Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Exp Neurol*. 2004;190 Suppl 1:S84–S90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.05.037>
2. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 37–41. [Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Current Problems of Diagnosis and Treatment of Mild Cognitive Impairments in Children. *Pediatricheeskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):37–41. (In Russ).]
3. McDouall A, Wassink G, Bennet L, et al. Challenges in developing therapeutic strategies for mild neonatal encephalopathy. *Neural Regen Res*. 2022;17(2):277–282. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.317963>
4. Khot S, Tirschwell DL. Long-term neurological complications after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Neurol*. 2006;26(4):422–431. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2006-948323>
5. Dronkers NF, Ivanova MV, Baldo JV. What Do Language Disorders Reveal about Brain-Language Relationships? From Classic Models to Network Approaches. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10):741–754. doi: <https://doi.org/10.1017/S1355617717001126>
6. Hoogman M, Muetzel L, Guimaraes JP, et al. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry*. 2019;176(7):531–542. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>
7. Anderson CA, Arciniegas DB. Cognitive sequelae of hypoxic-ischemic brain injury: a review. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):47–63. doi: <https://doi.org/10.3233/NRE-2010-0535>
8. Lu-Emerson C, Khot S. Neurological sequelae of hypoxic-ischemic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):35–45. doi: <https://doi.org/10.3233/NRE-2010-0534>
9. Blanco-Kelly F, Tarilonte M, Villamar M, et al. Genetics and epidemiology of aniridia: Updated guidelines for genetic study. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2021;96(Suppl 1):4–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2021.02.002>
10. Daruich A, Duncan M, Robert MP, et al. Congenital aniridia beyond black eyes: From phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Prog Retin Eye Res*. 2022;101:133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101133>
11. Dansault A, David G, Schwartz C, et al. Three new PAX6 mutations including one causing an unusual ophthalmic phenotype associated with neurodevelopmental abnormalities. *Mol Vis*. 2007;13:511–523.
12. Han CJ, Thurm A, Golden Williams C, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haploinsufficiency with lower adaptive behaviour and reduced cognitive functioning in WAGR/11p13 deletion syndrome. *Cortex*. 2013;49(10):2700–2710. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.02.009>
13. Xu S, Han JC, Morales A, et al. Characterization of 11p14-p12 deletion in WAGR syndrome by array CGH for identifying genes contributing to mental retardation and autism. *Cytogenet Genome Res*. 2008;122(2):181–187. doi: <https://doi.org/10.1159/000172086>
14. Bakker R, Wagstaff PE, Kruijt CC, et al. The retinal pigmentation pathway in human albinism: Not so black and white. *Prog Retin Eye Res*. 2022;91:101091. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101091>
15. Neveu MM, Padhy SK, Ramamurthy S, et al. Ophthalmological Manifestations of Oculocutaneous and Ocular Albinism: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:1569–1587. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S329282>
16. Wang YM, Lu SY, Zhang XJ, et al. Myopia Genetics and Heredity. *Children (Basel)*. 2022;9(3):382. doi: <https://doi.org/10.3390/children9030382>
17. Иванов А.Д. Роль NGF и BDNF в регуляции деятельности зрелого мозга // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. — 2014. — Т. 64. — № 2. — С. 137–146. — doi: <https://doi.org/10.7868/S0044467714020099> [Ivanov AD. The Role of NGF and BDNF in Mature Brain Activity Regulation. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2014;64(2):137–146. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.7868/S0044467714020099>]
18. Fahnstock M. Structure and biosynthesis of nerve growth factor. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1991;165:1–26. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-75747-1_1
19. Chen WH, Mao CQ, Zhuo LL, Ong JL. Beta-nerve growth factor promotes neurogenesis and angiogenesis during the repair of bone defects. *Neural Regen Res*. 2015;10(7):1159–1165. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.160114>
20. Furukawa S. Neurotrophins as a therapeutic tool for degenerative neuronal disorders. *Rinsho Shinkeigaku*. 1993;33(12):1265–1269.
21. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;220:3–15. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_1
22. Leal G, Comprido D, Duarte CB. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt C:639–656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.005>
23. Bernd P. The role of neurotrophins during early development. *Gene Expr*. 2008;14(4):241–250. doi: <https://doi.org/10.3727/105221608786883799>
24. Zhu G, Sun C, Liu W. Effects of neurotrophin-3 on the differentiation of neural stem cells into neurons and oligodendrocytes. *Neural Regen Res*. 2012;7(19):1483–1487. doi: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2012.19.006>
25. Omar NA, Kumar J, Teoh SL. Neurotrophin-3 and neurotrophin-4: The unsung heroes that lies behind the meninges. *Neuropeptides*. 2022;92:102226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102226>
26. Wu L, Walas SJ, Leung W, et al. Neuregulin-1 and Neurovascular Protection. In: *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Kobeissy FH, ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Ch. 39.
27. Talmage DA. Mechanisms of neuregulin action. *Novartis Found Symp*. 2008;289:74–84; discussion 84–93. doi: <https://doi.org/10.1002/9780470751251.ch6>
28. Newbern J, Birchmeier C. Nrg1/ErbB signaling networks in Schwann cell development and myelination. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;21(9):922–928. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.08.008>
29. Kataria H, Alizadeh A, Karimi-Abdolrezaee S. Neuregulin-1/ErbB network: An emerging modulator of nervous system injury and repair. *Prog Neurobiol*. 2019;180:101643. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019>
30. Fleck D, Garratt AN, Haass C, Willem M. BACE1 dependent neuregulin processing: review. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(2):178–183. doi: <https://doi.org/10.2174/156720512799361637>
31. Willem M, Lammich S, Haass C. Function, regulation and therapeutic properties of beta-secretase (BACE1). *Semin Cell Dev Biol*. 2009;20(2):175–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.01.003>
32. Hampel H, Vassar R, De Strooper B, et al. The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2021;89(8):745–756. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.001>
33. McDade E, Voytyuk I, Aisen P, et al. The case for low-level BACE1 inhibition for the prevention of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(11):703–714. doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00545-1>
34. Kwon SE, Chapman ER. Synaptophysin regulates the kinetics of synaptic vesicle endocytosis in central neurons. *Neuron*. 2011;70(5):847–854. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.001>
35. Cousin MA. Synaptophysin-dependent synaptobrevin-2 trafficking at the presynapse-Mechanism and function. *J Neurochem*. 2021;159(1):78–89. doi: <https://doi.org/10.1111/jnc.15499>
36. Qi C, Luo LD, Feng I, Ma S. Molecular mechanisms of synaptogenesis. *Front Synaptic Neurosci*. 2022;14:939793. doi: <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2022.939793>
37. Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev*. 2012;92(3):1479–1514. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2011>
38. Packer M. Cardioprotective Effects of Sirtuin-1 and Its Downstream Effectors: Potential Role in Mediating the Heart Failure Benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors. *Circ Heart Fail*. 2020;13(9):e007197. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197>
39. Lu CL, Liao MT, Hou YC, et al. Sirtuin-1 and Its Relevance in Vascular Calcification. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1593. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21051593>
40. Wang W, Sun W, Cheng Y, et al. Role of sirtuin-1 in diabetic nephropathy. *J Mol Med (Berl)*. 2019;97(3):291–309. doi: <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01743-7>

41. Freudenberg F, Althoff A, Reif A. Neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and its adaptor, NOS1AP, as a genetic risk factors for psychiatric disorders. *Genes Brain Behav.* 2015;14(1):46–63. doi: <https://doi.org/10.1111/gbb.12193>
42. Hardingham N, Dachtler J, Fox K. The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:190. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00190>
43. Nasyrova RF, Moskaleva PV, Vaiman EE, et al. Genetic Factors of Nitric Oxide's System in Psychoneurologic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1604. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21051604>
44. Ahmed SSSJ, Akram Husain RS, Suresh Kumar, Ramakrishnan V. Association Between NOS1 Gene Polymorphisms and Schizophrenia in Asian and Caucasian Populations: A Meta-Analysis. *Neuromolecular Med.* 2017;19(2-3):452–461. doi: <https://doi.org/10.1007/s12017-017-8460-z>
45. Gao SF, Qi XR, Zhao J, et al. Decreased NOS1 expression in the anterior cingulate cortex in depression. *Cereb Cortex.* 2013;23(12):2956–2964. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs285>
46. Bruenig D, Morris CP, Mehta D, et al. Nitric oxide pathway genes (NOS1AP and NOS1) are involved in PTSD severity, depression, anxiety, stress and resilience. *Gene.* 2017;625:42–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.04.048>
47. Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. Common and specific genes and peripheral biomarkers in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(2):80–100. doi: <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1282175>
48. Wang J, Jin L, Zhu Y, et al. Research progress in NOS1AP in neurological and psychiatric diseases. *Brain Res Bull.* 2016;125:99–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.05.014>
49. Hawi Z, Cummins TD, Tong J, et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2015;20(3):289–297. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.183>
50. Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Калашникова Л.А. и др. Роль антител к NR2-субъединице глутаматных рецепторов как маркеров ишемического поражения при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2019. — Т. 119. — № 5–2. С. 396–397. [Dobrynina LA, Krotchenkova MV, Kalashnikova LA, et al. NR2 glutamate receptor antibodies as a marker of ischemic lesion in cerebral microangiopathy (small vessel disease). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(5-2):396–397. (In Russ).]
51. Савченко О.А., Павлинова Е.Б. Отдаленные неврологические исходы у недоношенных детей при эксайтотоксическом повреждении головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2022. — Т. 122. — № 9-2. — С. 37–41. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209237> [Savchenko OA, Pavlinova EB. Long-term neurological outcomes in premature children with excitotoxic brain damage. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(9-2):37–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209237>]
52. Правдухина Г.П., Скоромец А.П. Динамика психомоторного развития и уровня аутоантител к рецепторам глутамата у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* — 2013. — № 1. — С. 35–39. [Pravdukhina GP, Skoromets AP. Dinamika psikhomotorного razvitiya i urovnya autoantitel k retseptoram glutamata u detei s perinatal'nym gipoksicheski-ishemicheskim porazheniem TsNS. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta.* 2013;(1):35–39. (In Russ).]
53. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Базарная Н.А. и др. Аутоантитела к глутаматным рецепторам и продуктам метаболизма оксида азота в сыворотке крови детей в остром периоде черепно-мозговой травмы // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2008. — Т. 108. — № 3. — С. 67–72. [Sorokina EG, Semenova ZhB, Mamontova NA, et al. Autoantibodies to glutamate receptors and metabolic products of nitric oxide in blood serum of children in the acute period of brain trauma. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2008;108(3):67–72. (In Russ).]
54. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091–1098. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
55. Говорин Н.В., Васильева А.И. К вопросу объективизации оценки эффективности лечения больных в клинике первого психотического эпизода // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* — 2011. — № 2. — С. 82–85. [Govorin NV, Vasilyeva AI. To the assessment objectification of therapy efficiency of the patients in the first psychotic episode clinic. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2011;(2): 82–85. (In Russ).]
56. Levite M, Ganor Y. Autoantibodies to glutamate receptors can damage the brain in epilepsy, systemic lupus erythematosus and encephalitis. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(7):1141–1160. doi: <https://doi.org/10.1586/14737175.8.7.1141>
57. Серединин С.Б., Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А. Экспериментальная оценка терапевтического окна нейротропной активности препарата ГК-2, низкомолекулярного миметика фактора роста нервов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2018. — Т. 118. — № 7. — С. 49–53. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20181187149> [Seredenin SB, Povarnina PYu, Gudasheva TA. An experimental evaluation of the therapeutic window of the neuroprotective activity of a low-molecular nerve growth factor mimetic GK-2 S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2018;118(7):49–53. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181187149>]
58. Патент № 2126265 Российская Федерация, МПК А61К 9/08, А61К 9/00, А61К 9/14, А61К 9/19, А61К 38/18, А61К 38/22, А61К 47/00, А61К 47/02, А61К 47/12, А61К 47/26, А61К 47/42, А61Р 25/28. *Фармацевтические композиции с фактором роста нерва:* № 96105951/14: заявл. 16.08.1994: опубл. 20.02.1999 / Кнепп В.М., Лидгейт Д.М., Маскивич Р., Гу Л. — 17 с. [Patent № 2126265 Russian Federation, IPC А61К 9/08, А61К 9/00, А61К 9/14, А61К 9/19, А61К 38/18, А61К 38/22, А61К 47/00, А61К 47/02, А61К 47/12, А61К 47/26, А61К 47/42, А61Р 25/28. *Pharmaceutical compositions with nerve growth factors:* № 96105951/14: declare 16.08.1994: publ. 20.02.1999. Кнепп VM, Lidgajt DM, Maskivich R, Gu L. 17 p. (In Russ).]
59. Курахмаева К.Б. Экспериментальное изучение противопаркинсонического действия фактора роста нервов, сорбированного на поли(бутил)цианоакрилатных наночастицах: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М.; 2009. [Kurakhmaeva KB. *Eksperimental'noe izuchenie protivoparkinsonicheskogo deistviya faktora rosta nervov, sorbirovannogo na poli(butil)tsianoakrilatnykh nanochastitsakh:* [abstract of dissertation]. Moscow; 2009. (In Russ).]
60. Бакаева Л.М. Влияние нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) на состояние сетчатки в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2010. [Bakaeva LM. *Vliyaniye neyrotroficheskogo faktora golovnoy mozga (BDNF) na sostoyaniye setchatki v eksperimente.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2010. (In Russ).]
61. Cervellati C, Valacchi G, Zuliani G. BACE1: from biomarker to Alzheimer's disease therapeutic target. *Aging (Albany NY).* 2021; 13(9):12299–12300. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.203064>
62. Hallak JEC, Maia-de-Oliveira JP, Abrao J, et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitropruside. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(7):668–676. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1292>
63. Wass C, Klamer D, Katsarogiannis E, et al. L-lysine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia: a single-blinded, randomized, cross-over pilot study. *BMC Med.* 2011;9:40. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-40>
64. Филимоненко Ю.В., Тимофеев В.И. *Тест Векслера, диагностика структуры интеллекта (детский вариант): методическое руководство.* — СПб.: Имотон; 2012. — 106 с. [Filimonenko YuV, Timofeev VI. *Test Vekslera, diagnostika struktury intellekta (detskii variant):* Methodological guide. St. Petersburg: Imaton; 2012. 106 p. (In Russ).]
65. Пашков А.В., Наумова И.В., Зеленкова И.В. *Методы исследования слуха у детей.* — М.: ПедиатрЪ; 2020. — 40 с. [Pashkov AV, Naumova IV, Zelenkova IV. *Metody issledovaniya slukha u detei.* Moscow: Pediatr; 2020. 40 p. (In Russ).]
66. Патент № 2770290 Российская Федерация, МПК А01В 5/08, G01N 33/497, А61J 1/06. *Способ оценки порога обоняния у детей:* № 2021118701: заявл. 28.06.2021: опубл. 15.04.2022 / Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. — 19 с. [Patent № 2770290 Russian Federation, IPC А01В 5/08, G01N 33/497, А61J 1/06. *Способ оценки порога обоняния у детей:* № 2021118701: заявл. 28.06.2021: опубл. 15.04.2022 / Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. — 19 с. (In Russ).]

G01N 33/497, A61J 1/06. *Method for assessing the threshold of olfaction in children*: № 2021118701: declare 28.06.2021: publ. 15.04.2022. Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. 19 p. (In Russ).]

67. Namazova-Baranova L, Karkashadze G, Zelenkova IV, et al. A non-randomized comparative study of olfactory and gustatory functions in children who recovered from COVID-19 (1-year follow-up). *Front Pediatr*. 2022;10:919061. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.919061>

68. Болдырев А.А., Брюшкова Е.А., Владыченская Е.А. NMDA-рецепторы в клетках иммунной системы // *Биохимия*. — 2012. — Т. 77. — № 2. — С. 160–168. [Boldyrev AA, Bryushkova EA, Vladychenskaya EA. NMDA receptors in the immune system cells. *Biochemistry (Moscow)*. 2012;77(2):160–168. (In Russ).]

69. Taylor HA, Przemycka L, Clavane EM, Meakin PJ. BACE1: More than just a β -secretase. *Obes Rev*. 2022;23(7):e13430. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13430>

70. Базарный В.В., Вольхина С.А., Ахманаева Е.Ю., Ковтун О.П. Сывороточные биомаркеры в диагностике гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2016. — Т. 61. — № 5. — С. 283–285. — doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-283-285> [Bazarnyi VV, Volkina SA, Akhmanaeva EYu, Kovtun OP. The serum biomarkers in diagnostic of hypoxic ischemic affection of central nervous system in children. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;61(5):283–285. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-283-285>]

71. Панова М.С., Панченко А.С., Зиганшин А.М., Мудров В.А. Лабораторная диагностика нейроповреждения у детей первого года жизни // *Лечение и профилактика*. — 2022. — Т. 12. — № 1. — С. 13–20. [Panova MS, Panchenko AS, Ziganshin AM,

Mudrov VA. Laboratory diagnosis of children's neurodamage. *Disease Treatment and Prevention*. 2022;12(1):13–20. (In Russ).]

72. Михаленко И.В., Михалев Е.В. Оценка нервно-психического развития недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2013. — Т. 68. — № 11. — С. 49–53. [Mikhaleiko IV, Mikhalev EV. The Evaluation Neuropsychological Development in Preterm Infants with Hypoxic Brain Injury. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(11):49–53. (In Russ).]

73. Красноруцкая О.Н., Бугримов Д.Ю., Зуйкова А.А. и др. Фактор роста нервов — диагностический маркер степени выраженности неврологического дефицита у детей // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — № 5. — С. 57. [Krasnorutskaya ON, Bugrimov DYU, Zuykova AA, et al. Nerve growth factor — a diagnostic marker of the degree of neurological deficiency in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;(5):57. (In Russ).]

74. Краснолобова С.А. Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушениях развития нервной системы (в эксперименте и клинике): автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М.: 2005. [Krasnolobova SA. Autoantibodies to nerve growth factor in children with disorders of nervous system development (in experiment and clinic). [abstract of dissertation]. Moscow; 2005. (In Russ).]

75. Соколова М.Г. Нейротрофины — маркеры репаративно-деструктивного процесса в ЦНС у детей, больных детским церебральным параличом // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2015. — Т. 7. — № 1. — С. 93–96. [Sokolova MG. Neurotrophins — markers reparative-destructive processes in children with cerebral palsy. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2015;7(1):93–96. (In Russ).]

Статья поступила: 23.11.2022, принята к печати: 16.12.2022
The article was submitted 23.11.2022, accepted for publication 16.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [George A. Karkashadze, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** karkaga@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6248-0970

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Яцык Леонид Михайлович [Leonid M. Yatsik]; **e-mail:** leonid2rgmu@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 3696-1027

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н. [Olga B. Gordeeva, MD, PhD]; **e-mail:** obr@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2562-7725

Вишнева Елена Александровна, д.м.н. [Elena A. Vishneva, MD, PhD]; **e-mail:** vishneva.e@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [Kamilla E. Efendieva, MD, PhD]; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kaytukova, MD, PhD]; **e-mail:** sunrise_ok@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1272-7036

Суханова Нателла Вахтанговна [Natella V. Sukhanova, MD]; **e-mail:** natelasukhanova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6518-0664

Сергиенко Наталья Сергеевна, к.м.н. [Natalia S. Sergienko, MD, PhD]; **e-mail:** sergienko538@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3786-8520

Нестерова Юлия Викторовна, к.м.н. [Julia V. Nesterova, MD, PhD]; **e-mail:** ermolina_jv@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5547-6239

Кондратова Светлана Эдуардовна [Sverlana E. Kondratova, MD]; **e-mail:** svetlana26.03@mail.ru

Фатахова Мадина Тажиidinовна [Madina T. Fatakhova, MD]; **e-mail:** madinafatakhova57729@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3934-6550

Пашков Александр Владимирович, к.м.н. [Alexandr V. Pashkov, MD, PhD]; **e-mail:** avpashkov@mail@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 2779-8496

Наумова Ирина Витальевна, к.м.н. [Irina V. Naumova, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 4621-6930

Зеленкова Ирина Валерьевна, к.м.н. [Irina V. Zelenkova, MD, PhD]; **e-mail:** izelen@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6206-6040

Ганковский Виктор Анатольевич, к.м.н. [**Viktor A. Gankovskiy**, MD, PhD]; **e-mail:** s.slom2012@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 2745-7739

Губанова Светлана Геннадьевна, к.м.н. [**Svetlana G. Gubanova**, MD, PhD]; **e-mail:** svetlanagub@gmail.com;
eLibrary SPIN: 8275-0163

Леонова Елизавета Владимировна [**Elizaveta V. Leonova**, MD]; **e-mail:** leonova.ev.90@mail.ru;
eLibrary SPIN: 7004-9106

Панкова Алина Рашидовна [**Alina R. Pankova**, MD]; **e-mail:** aliaabdullova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 7741-5933

Алексеева Анна Александровна, к.м.н. [**Anna A. Alexeeva**, MD, PhD]; **e-mail:** aleksaa06@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 7253-7970

Бушуева Дарья Александровна [**Daria A. Bushueva**, MD]; **e-mail:** fondarya@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 8124-5030

Гогберашвили Тинатин Юзовна, к.пс.н. [**Tinatin Yu. Gogberashvili**, MD, PhD]; **e-mail:** tinatina2004@mail.ru;
eLibrary SPIN: 5723-4805

Кратько Дмитрий Сергеевич [**Dmitriy S. Kratko**, MD]; **e-mail:** kratkods@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6852-2663

Садиллоева Сафарбегим Худододовна [**Safarbegim H. Sadilloeva**, MD]; **e-mail:** sadilloeva@mail.ru;
eLibrary SPIN: 3203-2569

Сергеева Наталья Евгеньевна [**Natalia E. Sergeeva**, MD]; **e-mail:** natalia_023@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9332-5010

Куракина Марина Александровна [**Marina A. Kurakina**, MD]; **e-mail:** kyrakina.marina@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 7472-6286

Константииниди Татьяна Анатольевна [**Tatiana A. Konstantinidi**, MD]; **e-mail:** tkonstantinidi@list.ru;
eLibrary SPIN: 7971-2040

Поваляева Инесса Анастасовна [**Inessa A. Povalyaeva**, MD]; **e-mail:** i.a.pov@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1883-9350

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н. [**Margarita A. Soloshenko**, MD, PhD];
e-mail: margosoloshenko@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2954-9873

Слипка Мария Ивановна [**Mariya I. Slipka**, MD]; **e-mail:** _angelly_mary@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7720-0954

Алтунин Виктор Викторович, к.м.н. [**Viktor V. Altunin**, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 4818-6385

Рыкунова Анастасия Ивановна [**Anastasiya I. Rykunova**, MD]; **e-mail:** enigma.spr20@gmail.com;
eLibrary SPIN: 7873-9284

Салимгареева Татьяна Амирановна [**Tatiana A. Salimgareeva**, MD]; **e-mail:** salim_tat@mail.ru

Прудников Павел Андреевич [**Pavel A. Prudnikov**, MD]; **e-mail:** corolorn@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6794-6344

Улькина Надежда Александровна, к.пс.н. [**Nadezhda A. Ulkina**, MD, PhD]; **e-mail:** ulkinan@rambler.ru

Фирумянц Алексей Игоревич [**Alexey I. Firumyanc**, MD]; **e-mail:** alexfirum@gmail.com

Шилко Никита Сергеевич [**Nikita S. Shilko**, MD]; **e-mail:** nikita@shilko.ru

Казанцева Юлия Евгеньевна [**Julia E. Kazanceva**, MD]; **e-mail:** kazanceva.j.e@gmail.com