

НЕЙРЕГУЛИН - УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

Иваненкова Ю.А., Харламова Н.В., Шилова Н.А., Разборова Р.С., Куликов Д.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, e-mail: nataliakhar13@yandex.ru

Цель обзора - поиск и обобщение данных зарубежных и российских источников о роли нейрегулина-1 в формировании различных патологических состояний, в том числе у новорожденных детей. Проведен анализ зарубежных и российских источников литературы в базах данных Pubmed, РИНЦ, Medline и др. Всего по теме исследования за период с 1995 до 2024 г. проанализировано 86 источников литературы, 50 из которых включено в список литературы. Данные литературы свидетельствуют о том, что нейрегулин-1 является членами суперсемейства эпидермальных факторов роста (NRG-1, NRG-2, NRG-3 и NRG-4), синтезируемых сосудистым эндотелием в ответ на ишемию, адренергическую стимуляцию и окислительный стресс. Наиболее часто нейрегулин-1 распределяется в клетках нервной и сердечно-сосудистой системы, при этом управляет процессами в различных системах организма: сердечно-сосудистой, дыхательной системе, центральной нервной системе, пищеварительной и др. Зарегистрированные противовоспалительные и антиоксидантные церебральные эффекты нейрегулина-1 могут иметь значение как в процессах гипоксически-ишемического, так и геморрагического поражения головного мозга, в том числе у новорожденных детей. Полученные данные будут способствовать проведению дальнейших исследований о роли нейрегулина-1 в формировании перинатальной патологии у новорожденных детей, в том числе родившихся глубоко недоношенными.

Ключевые слова: нейрегулин-1, цитопротектор, сердечно-сосудистая система, центральная нервная система, новорожденные.

Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда № 24-25-00364 «Выявление новых механизмов формирования здоровья и исходов перинатальной патологии у детей, родившихся глубоко недоношенными».

Конфликт интересов. Все авторы статьи заявляют об отсутствии у них конфликта интересов при выполнении данной работы.

NEUREGULIN IS A UNIVERSAL CYTOPROTECTOR OF THE BODY SYSTEMS

Ivanenkova Yu. A., Kharlamova N.V., Shilova N.A., Razborova R.S., Kulikov D.A.

Federal State Budgetary Institution "Ivanovo Scientific Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, e-mail: nataliakhar13@yandex.ru

The aim is to search and summarize data from foreign and Russian sources on the role of neuregulin-1 in the formation of various pathological conditions, including in newborn children. The analysis of foreign and Russian literature sources in the databases Pubmed, RSCI, Medline, etc. In total, 86 literature sources were analyzed on the research topic for the period from 1995 to 2024, 50 of which are included in the list of references. Literature data indicate that neuregulin are members of the superfamily of epidermal growth factors (NRG-1, NRG-2, NRG-3 and NRG-4) synthesized by the vascular endothelium in response to ischemia, adrenergic stimulation and oxidative stress. Most often, neuregulin - 1 is distributed in the cells of the nervous and cardiovascular systems, while controlling processes in various body systems: cardiovascular, respiratory system, central nervous system, digestive, etc. The registered anti-inflammatory and antioxidant cerebral effects of neuregulin-1 may be important both in the processes of hypoxic-ischemic and hemorrhagic brain damage, including in newborn children. The obtained data will contribute to further research on the role of neuregulin-1 in the formation of perinatal pathology in newborns, including those born deeply premature.

Keywords: neuregulin-1, cytoprotector, cardiovascular system, central nervous system, newborns.

The study was carried out within the framework of the grant of the Russian Science Foundation No. 24-25-00364 "Identification of new mechanisms of health formation and outcomes of perinatal pathology in children born very prematurely".

Conflict of interest. All authors of the article declare that they have no conflict of interest in carrying out this work.

Введение

Благодаря внедрениям новых технологий, частота инвалидизации и различных перинатальных осложнений у новорожденных детей, в том числе родившихся глубоко недоношенными, в настоящее время снижается [1]. При этом остается высокая вероятность формирования у глубоко недоношенных детей широкого спектра перинатальной патологии, и частота формирования инвалидизирующих исходов достигает 15,6% [2].

Практически все новорожденные, родившиеся раньше срока, особенно до 32-й недели гестации, имеют ту или иную неврологическую симптоматику. Для недоношенных новорожденных характерна такая патология, как нетравматические внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), которая значимо влияет на течение раннего неонатального периода и в дальнейшем может существенно осложнять процесс выхаживания и абилитации таких детей [3].

При этом тяжелые ВЖК представляют собой угрозу для жизни глубоко недоношенного ребенка, а также часто сопровождаются ранними или отсроченными осложнениями (прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия, инфаркт головного мозга и др.). Также доказано, что у недоношенных детей выше частота формирования детского церебрального паралича вследствие тяжелой неврологической патологии, в том числе в связи с внутричерепными кровоизлияниями.

Поэтому, несмотря на успехи в выхаживании новорожденных детей, в том числе родившихся глубоко недоношенными, имеется необходимость поиска новых, ранее не изученных маркеров, отражающих механизмы формирования различной патологии у новорожденных детей для разработки новых методов прогнозирования, диагностики и лечения и, следовательно, для оптимизации их ведения.

Нейрегулины (Neuregulin – NRG) являются членами суперсемейства эпидермальных факторов роста (NRG-1, NRG-2, NRG-3 и NRG-4), синтезируемых сосудистым эндотелием в ответ на ишемию, адренергическую стимуляцию и окислительный стресс. Нейрегулин-1 (NRG- 1) наиболее часто распределяется в клетках нервной и сердечно-сосудистой систем, а передача сигналов в системе нейрегулин-1/тирозинкиназный рецептор (ErbB) наиболее известна своей незаменимой ролью во время развития сердца и нейронов (Falls D.L., 2003, Burden S., 1997). Поэтому изучение уровня нейрегулина-1 при различной патологии, в том числе у новорожденных и недоношенных детей, поможет уточнить механизмы формирования различной патологии.

Цель исследования - поиск и обобщение данных зарубежных и российских источников о роли нейрегулина-1 в формировании различных патологических состояний, в том числе у новорожденных детей.

Материалы и методы исследования – проведен анализ зарубежных и российских источников литературы по теме, поиск проводили в базах данных Pubmed, Google Scholar, RSCI (РИНЦ), Medline и др. за период с 1 января 1995 до 1 июля 2024 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Одним из маркеров, играющих определенную роль в формировании различной патологии, является нейрегулин. Нейрегулины (Neuregulin (NRG)) представляют собой семейство из четырех структурно родственных белков (NRG-1, NRG-2, NRG-3 и NRG-4), которые являются частью семейства эпидермальных факторов роста, кодирующих большое количество секретируемых или связанных с мембранами изоформ. Известно, что эти белки выполняют разнообразные функции в развитии нервной системы и играют множество важных ролей в эмбриогенезе позвоночных, включая развитие сердца, дифференцировку шванновских клеток и олигодендроцитов, некоторые аспекты развития нейронов, а также формирование нервно-мышечных синапсов [4].

Из семейства нейрегулинов наиболее изучен NRG-1 и его рецепторы. Также известны другие его названия, такие как херегулин, фактор дифференцировки нейронов, глиальный фактор роста, активность, индуцирующая рецептор ацетилхолина, и фактор, производный сенсорных и двигательных нейронов [5].

Нейрегулин-1 является белком, схожим с фактором роста, наиболее часто он распределяется в клетках нервной и сердечно-сосудистой систем.

При этом ген, кодирующий нейрегулин-1, охватывает 2,4 миллиона пар оснований у мышей и 2,6 млн пар оснований у человека и крыс, находится на хромосоме 8 у человека и мышей и на хромосоме 16 у крыс. На данный момент известны 6 типов белков NRG-1 (типы I-VI), различающихся по 6 различным транскрипционным сайтам инициации. В результате

альтернативного сплайсинга гена NRG-1 продуцирует 33 различные изоформы в организме человека [6].

Нейрегулин-1 является лигандом для рецептора ErbB, который стимулирует экспрессию ацетилхолиновых рецепторов. Семейство ErbB включает в себя четыре трансмембранные тирозинкиназы. При связывании лиганда ErbB рецептор встречает структурные изменения в юкта-мембране [7]. Установлена нейроцитопротективная функция нейрегулина-1, обеспечивающая выживаемость нейронов, восстановление клеточной популяции и глии в зоне вторичного повреждения вещества головного мозга при его травматическом повреждении, показана роль нейрегулина-1 в процессе саногенетического эффекта внутриклеточной регенерации нейронов [8]. По данным Алфимовой М.В. с соавторами (2011), нейрегулин-1 связывают и с другими заболеваниями, которые сопровождаются нарушением памяти, такими как болезнь Альцгеймера, атеросклероз, шизофрения и др. [9].

Описанное участие рецептора и лиганда NRG/ErbB в защите нейронов головного мозга может быть одним из путей разработки стратегий защиты. В исследовании Galindo C.L. с соавторами (2014) показано, что NRG-1-β1 после внутривенного введения проникает в паренхиму головного и спинного мозга, при этом не задерживается в капиллярах, составляющих гематоэнцефалический барьер [10].

Исследования NRG-1 проводились с использованием различных методов, включая модели *in vitro*, а также клинические испытания на животных и людях [11]. Взаимодействие нейрегулина-1 с его рецептором управляет различными процессами в сердечно-сосудистой системе, такими как рост и развитие кардиомиоцитов и клеток проводящей системы сердца, ангиогенеза в кардиомиоцитах. Показано, что нейрегулины участвуют в процессах восстановления кардиомиоцитов при различных повреждениях, в том числе при сепсисе [12]. NRG-1 обладает защитным свойством, благодаря активации различных нисходящих сигнальных путей, участвует в процессах восстановления клеток миокарда и эндотелиальных клеток при инфекционно-воспалительных процессах. Установлено, что NRG-1 является кардиопротектором, который регулирует работу миокарда, в том числе при ишемических нарушениях, при хронической сердечной недостаточности [13]. Показано, что NRG-1 угнетает выработку факторов, повреждающих миокард при сепсисе, улучшает кровоснабжение миокарда, снижает окислительный стресс, поддерживает гомеостаз вегетативной нервной системы [14]. Важная роль нейрегулина в развитии и функционировании сердечно-сосудистой системы доказана исследованиями на мышах с условным дефицитом NRG-1/ErbB, а также побочными эффектами терапии антителами против ErbB2, связанными с сердцем. Доказана эффективность этого медиатора, участвующего в сигнальном пути NRG-1/ErbB, для

разработки потенциальных лекарственных мишеней для лечения сердечной недостаточности [15]. Исследования показали, что нейрегулин-1 координирует адренергический инотропный ответ миокарда взрослого человека благодаря реакции с мускариновой холинергической системой. Производство и высвобождение сердечного NRG-1 из сердечного эндотелия зависит от нейрогормональной и биомеханической регуляции, что позволяет контролировать этот процесс [15].

Помимо прямого воздействия на кардиомиоциты, NRG-1 β воздействует на сосудистую сеть, интерстиций, фибробласты сердца, кроветворные и иммунные клетки, что в совокупности может способствовать роли NRG-1 β в поддержании структуры и функции сердца, а также в опосредовании обратного ремоделирования миокарда. Продемонстрирована обратная корреляционная связь между концентрацией нейрегулина в крови и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий, показано, что уменьшение концентрации NRG-1 ассоциируется с высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности и низкой фракцией выброса левого желудочка [15].

Определена роль NRG-1 в патогенезе ишемической болезни сердца, установлено, что NRG-1 является независимым и надежным предиктором развития удовлетворительного коронарного коллатерального кровотока, обеспечивая потенциальную терапевтическую стратегию для уменьшения ишемического повреждения миокарда [16; 17].

Доказано, что активные формы кислорода (АФК) играют значительную роль в регуляции основных функций клетки как в обычных условиях, так и при воздействии на клетку различных патогенных факторов, в том числе при заболеваниях, связанных с гипоксией и реоксигенацией, ишемией и реперфузией, дегенеративных поражениях нервной системы и др. [18]. При ишемии миокарда происходит ускоренная генерация АФК, гипоксия и повреждение митохондрий, что влияет на регуляцию NRG-1/ErbB. Исследованиями показано, что благодаря влиянию нейрегулина-1 на рецептор ErbB увеличивается выживаемость клеток и повышенная митохондриальная резистентность к окислительному стрессу за счет поддержания мембранного потенциала митохондрий [19]. На данный момент ведутся экспериментальные исследования на животных, которые показали терапевтические эффекты препарата NRG-1 в терапии острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности, показав при этом улучшение сердечной деятельности и повышение выживаемости животных [20]. Показано, что нейрегулин-1 активирует пролиферацию, дифференцировку и выживание многих типов тканей, включая кардиомиоциты, а его биологические эффекты опосредованы набором тирозинкиназных рецепторов (ErbB2, ErbB3 и ErbB4). При этом передача сигналов в системе нейрегулин-1/ErbB наиболее известна своей незаменимой ролью во время развития сердца и нейронов. Научные исследования отечественных авторов свидетельствуют о роли

NRG-1 в формировании миокардиального фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [21].

Представленные данные указывают на потенциальную диагностическую и прогностическую значимость оценки NRG-1 в качестве биомаркера сердечно-сосудистой патологии и перспективу исследования нейрегулина в качестве терапевтического препарата у пациентов кардиологического профиля [22; 23].

Ключевую роль NRG-1 в стимуляции клеток после повреждения подтверждает исследование, свидетельствующее о том, что NRG-1 мощно стимулирует пролиферацию в криптах кишечника и индуцирует почкование органоидов, частично за счет повышенной и устойчивой активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), а его удаление снижает пролиферацию в криптах кишечника и снижает способность к регенерации. Кроме того, включение NRG-1 в комплекс лечения индуцирует пролиферативную генную сигнатуру, способствует образованию органоидов из клеток-предшественников и усиливает регенерацию клеток кишечника после повреждения. Эти данные свидетельствуют о том, что NRG-1, полученный из мезенхимальной ниши, является мощным медиатором регенерации тканей и может служить основой для разработки методов лечения, улучшающих восстановление кишечника после травмы. NRG-1, как и стволовые клетки, действует эндогенно, усиливая восстановление кишечного эпителия после повреждения [24].

Выявлено еще одно доказательство протективного действия NRG-1 на клетки кишечника. Продемонстрировано, что нейрегулин-1, полученный из фибробластов мышей, является индуктором фетального фенотипа в кишечном эпителии, который защищает клетки от повреждений, но при этом не поддерживает рост опухолевых клеток кишечника. Это дает шанс для его использования в терапии для защиты нормальных тканей от повреждений, вызванных цитотоксическими препаратами или лучевой терапией, без ускорения опухолегенеза [25].

Установлено, что NRG-1 экспрессируется эндотелиальными клетками человека уже в середине беременности [26]. Показано, что рецепторы ErbB и их лиганды на поздних сроках беременности играют решающую роль в росте и развитии плода и могут быть вовлечены в патогенез заболеваний, связанных с недоношенностью [27]. Многочисленными исследованиями доказано, что гипоксия (асфиксия), развитие гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей сопровождается усилением окислительного стресса, развитием дисфункции эндотелия [28; 29], что также может быть обусловлено нарушениями в системе нейрегулина.

Исследованиями показано, что низкий уровень NRG-1 у недоношенных новорожденных ассоциирован с повышенным риском развития заболеваний в неонатальном

периоде: частота развития перинатальной патологии у недоношенных с низким уровнем нейрегулина-1 был в 10 раз выше. Кроме того, была выявлена значительная связь между полиморфизмом NRG-1rs3573505C/T и частотой заболеваний новорожденных. Наличие генотипов CC и CT повышало риск развития заболеваний, специфичных для перинатального периода, в 13,33 раза ($P=0,003$) и в 6,19 раза ($P=0,019$) соответственно. Наличие аллеля C в генотипе испытуемых увеличивало риск краткосрочных заболеваний в 4,04 раза ($P=0,001$) по сравнению с пациентами с аллелем T [30].

Наиболее часто у новорожденных, особенно родившихся преждевременно, имеет место перинатальное поражение центральной нервной системы, в том числе гипоксически-ишемического и геморрагического происхождения, с обязательным инфекционно-воспалительным компонентом. Установлено, что нейрегулин-1 участвует в процессах перинатального повреждения головного мозга у недоношенных детей, а именно воспалительного происхождения. Показано, что участие нейрегулина в процессах формирования перинатальных поражений ЦНС, его противовоспалительные и антиоксидантные церебральные эффекты связаны с уменьшением синтеза супероксида и нитрита стимулированными клетками микроглии, уменьшением синтеза мРНК интерлейкина-1 [5]. Данные механизмы, вероятно, имеют значение при формировании гипоксически-ишемического и геморрагического поражения головного мозга у новорожденных детей, а также их исходах, что требует дальнейшего изучения.

Согласно результатам экспериментального исследования на крупном рогатом скоте известно, что NRG-1 регулирует созревание ядра яйцеклеток у моноовуляторных млекопитающих, что может быть использовано для повышения компетентности развития ооцитов, тем самым улучшая развитие эмбрионов, полученных в результате вспомогательных репродуктивных технологий [31]. Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшего совершенствования системы экстракорпорального оплодотворения.

Доказано, что во время воспалительной фазы острого респираторного дистресс-синдрома у людей выявляются высокие уровни NRG-1 как в бронхоальвеолярном лаваже, так и в плазме крови. Влияние нейрегулина-1 происходит через активацию рецептора EGF человека, что связано с повышенной проницаемостью клеток и повреждением легких как *in vitro*, так и *in vivo* в исследованиях на животных [32]. Показано, что NRG-1 продуцируется фибробластами легких плода, его уровень растет в фибробластах с начала продукции сурфактанта и, соответственно, положительно влияет на синтез клеточного сурфактанта II типа [33], что может иметь значение при формировании и течении респираторного дистресс-синдрома у новорожденных детей.

Представляет интерес роль NRG-1 в формировании органов и систем плода в зависимости от течения беременности. Согласно клиническим рекомендациям по ведению беременных при угрозе преждевременных родов, рекомендуется назначение глюкокортикостероидов для профилактики респираторного дистресса плода [34]. Их назначение при беременности обусловлено прежде всего влиянием на респираторный тракт плода и направлено на профилактику развития у недоношенного ребенка респираторного дистресс-синдрома, а также на снижение риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита и других заболеваний, характерных для перинатального периода [35]. Установлено, что антенатальное введение глюкокортикоидов снижает частоту неонатальных повреждений головного мозга у новорожденного ребенка [36]. Защитный механизм влияния антенатальных глюкокортикоидов на головной мозг, по-видимому, обусловлен именно взаимодействием с рецепторами к нейрегулину [37], что диктует необходимость проведения дополнительного исследования. Изучение роли NRG-1 при формировании патологии нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста позволит разработать новые подходы к ведению детей с патологией нервной системы, начиная с неонатального периода.

Многочисленные исследования посвящены изучению нейрегулина при патологии нервной системы. Согласно проведенным экспериментальным и клиническим исследованиям, NRG-1 стимулирует рост, дифференцировку и миграцию нейральных клеток-предшественников, а также выживание и восстановление нейрональных и глиальных клеток. Показано в опыте на крысах, что NRG-1 влияет на удлинение и рост нейритов в культивируемых нейронах гиппокампа, а также повышает содержание $\alpha 7$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и регулирует синаптическую передачу в ГАМК-ергических интернейронах гиппокампа крыс [38].

Исследование на крысах показало, что спустя трое суток после перманентной окклюзии средней мозговой артерии нейрегулин-1 был выражен в нейронах полутени. Авторы делают предположение, что реакция с рецептором NRG-1 - это механизм для предотвращения повреждения нейронов [39], что также подтверждает роль этого белка в процессах нейроцитопroteкции.

Исследованиями показано, что взаимодействие NRG-1 и его рецептора выполняет несколько функций в нейронах и глии. Их реакция обладает высокими сигнальными и цитопротекторными свойствами в эндотелиальных клетках головного мозга человека [40]. Имеются публикации о роли NRG-1 в формировании шизофрении, при этом NRG-1 отводится главная роль в развитии нейронов и участии в адаптации к окружающей среде при этом заболевании [41].

Исследование с целью изучения патофизиологической роли NRG-1 при эпилепсии установило влияние противосудорожных препаратов на уровень мРНК NRG-1 и белка NRG-1 у пациентов с первым эпизодом эпилепсии. Данный факт может служить толчком для новых исследований по терапевтическим стратегиям при данном заболевании [42; 43].

Установлены особенности концентрации нейрегулина-1 у пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС). Показаны более высокие значения данного показателя как в общей группе пациентов с РАС, так и при нарушениях социального взаимодействия у детей с РАС. Эти данные свидетельствуют, что нейрегулины, как представители иммунных клеток, могут быть вовлечены в патофизиологию психических расстройств, таких как РАС [44; 45]. Учитывая рост в настоящее время частоты РАС у детей, роль NRG-1 при этой патологии также требует дальнейшего изучения для оптимизации и персонификации ведения и лечения данных пациентов.

Включение рекомбинантных растворимых изоформ NRG-1 в комплекс лечения пациентов неврологического профиля показало свою эффективность. Так, доказана эффективность при его включении в комплекс лечения когнитивных неврологических заболеваний [46]. При проведении эксперимента, заключающегося в лечении аутоиммунного энцефалита препаратом нейрегулина-1, снижалась демиелинизация и увеличивалась ремиелинизация при рассеянном склерозе [47]. Вероятно, NRG-1 создает условия более благоприятные для ремиелинизации, возможно, через модуляцию иммунного ответа, что было показано в эксперименте.

Опыты на крысах свидетельствуют о том, что NRG-1 влияет на поддержание нормальной функции зрительного нерва и необходим для восстановления тканей после его повреждения [48]. Обнаружено, что передача сигналов на рецептор ErbB в PV-нейронах способствует зрительной пластичности коры благодаря контролю возбуждающих синаптических входов на PV-нейроны. Происходит зрительная депривация и PV-опосредованное кортикальное торможение [49]. В опыте на крысах *in vitro*, при введении препарата NRG-1 (500 нг/день) после травмы, отмечено увеличение нейропротекторного фенотипа в воспалительных клетках, связанного с повышенным уровнем интерлейкина-10 и аргиназы-1. Также обнаружено снижение провоспалительных факторов, включая IL-1 β , TNF- α , матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и 9) и оксида азота [50].

Таким образом, многочисленными исследованиями показано, что главным саногенетическим эффектом внутриклеточной регенерации нейронов, развивающимся под влиянием экспрессируемого фактора роста нервной ткани – нейрегулина-1, является нейроцитопротекция, обеспечивающая выживаемость нейронов, восстановление клеточной популяции и глии в зоне вторичного повреждения вещества головного мозга. Полученные

данные могут быть использованы при дальнейшем изучении нейрегулина-1 как в прогностическом, так и диагностическом плане у детей, в том числе новорожденных с перинатальным поражением головного мозга.

Заключение

Многочисленными исследованиями установлена роль нейрегулина-1 при физиологических и патологических процессах в организме как в эксперименте, так и при изучении *in vivo*. Доказана цитопротекторная роль NRG-1 при различных заболеваниях, в том числе сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной систем, желудочно-кишечного тракта, а также при беременности. При этом недостаточно сведений о механизмах его влияния на здоровье детей, в том числе новорожденных. Проведение дальнейших исследований по изучению роли нейрегулина-1 в формировании ранних и отдаленных исходов перинатальной патологии у новорожденных детей, в том числе родившихся глубоко недоношенными, будет способствовать разработке новых методов прогнозирования и диагностики у этой категории пациентов.

Список литературы

1. Шилова Н.А., Харламова Н.В. Организация наблюдения за детьми, родившимися недоношенными. Прогнозирование исходов // Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26, № 4S. С. 85.
2. Шилова Н.А., Харламова Н.В., Матвеева Е.А. Динамика состояния здоровья и исходы перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей в возрасте трех лет / // Вестник Ивановской медицинской академии. 2023. Т. 28. № 3. С. 23-27.
DOI: 10.52246/1606-8157_2023_28_3_23.
3. Киртбая А.Р. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2022. 45 с.
4. Ярден У., Берден С. Нейрегулины и их рецепторы: универсальный сигнальный модуль в органогенезе и онкогенезе // Нейрон. 1997. №18 (6). С. 847–855.
DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80324-4.
5. Dammann O., Bueter W., Leviton A., Gressens P., Dammann C.E.. Neuregulin-1: a potential endogenous protector in perinatal brain white matter damage // Neonatology. 2008. vol. 93(3). P.182-187. DOI: 10.1159/000111119.

6. Kang W., Cheng Y., Wang X., Zhou F., Zhou C., Wang L., Zhong L. Neuregulin 1: An underlying protective force of cardiac dysfunction in sepsis (Review) // *Molecular Medicine Reports*. 2020. vol. 21(6). P. 2311-2320. DOI: 10.3892/mmr.2020.11034.
7. Lin Y., Liu H., Wang X.. Neuregulin 1, a microvascular endothelial derived protein, protects against myocardial ischemia reperfusion injury (Review) // *International Journal of Molecular Medicine*. 2020. Vol. 46(3). P. 925-935. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4662.
8. Конюченко Е.А., Выгодчикова Г.Ю., Ульянов В.Ю., Дроздова Г.А., Решетников А.Н., Щуковский В.В. Сопоставительный анализ содержания нейрегулина 1-beta1 и цитокинов в сыворотке крови пациентов с очаговыми травматическими повреждениями головного мозга // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. №3 URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24786> (дата обращения: 24.06.2024).
9. Алфимова М.В., Абрамова Л.И., Аксенова Е.В., Голубев С.А., Фролова Л.Ф., Ганишева Т.К., Шемякина Т.К., Орлов В.А., Голимбет В.Е. Связь полиморфизма гена нейрегулина (NRG1) с когнитивными функциями у больных шизофренией и здоровых // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. №111(6). С. 53 - 57.
10. Galindo C.L., Ryzhov S., Sawyer D.B. Neuregulin as a heart failure therapy and mediator of reverse remodeling // *Current Heart Failure Reports*. 2014. Vol. 11(1). P. 40-49. DOI: 10.1007/s11897-013-0176-12.
11. Kuang L., Zhu Y., Zhang J., Wu Y., Tian K., Chen X., Xue M., Tzang F.C., Lau B., Wong B.L., Liu L., Li T. A novel cross-linked haemoglobin-based oxygen carrier is beneficial to sepsis in rats // *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. 2019. Vol. 47. P. 1496–1504. DOI: 10.1080/21691401.2019.1602049.
12. Zaky A., Deem S., Bendjelid K., Treggiari M.M. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: An ongoing challenge // *Shock*. 2014. vol. 41. P. 12–24. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000065.
13. Жбанов К.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А. Нейрегулин-1β, биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022. Т. 18. №. 5. С. 522-529. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-09-05.
14. Hedhli N., Huang Q., Kalinowski A. Palmeri M., Hu X., Russell R.R., Russell K.S. Endothelium-derived neuregulin protects the heart against ischemic injury // *Circulation*. 2011. Vol. 123. №20. P.2254-2264. DOI: 10.1161/circulationaha.110.991125.

15. Захарьян Е.А., Ушаков А.В. Уровень нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-патогенетические аспекты // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024. Т.23. № 1. С.3776. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3776.
16. Huang M., Zheng J., Chen Z., You C., Huang Q. The Relationship Between Circulating Neuregulin-1 and Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease // International Heart and Vascular Disease Journal. 2020. vol. 61. no 1. P.115-120. DOI: 10.1536/ihj.19-277.
17. Tian Q.P., Liu M.L., Tang C.S., Xue L., Pang Y.Z., Qi Y.F. Association of Circulating Neuregulin-4 with Presence and Severity of Coronary Artery Disease // International Heart and Vascular Disease Journal. 2019. vol. 60. no 1. P. 45-49. DOI: 10.1536/ihj.18-130.
18. Пожилова Е.В., Новиков В. Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015. Т. 14. №. 2. С. 13-22.
19. Mendes-Ferreira P., De Keulenaer G.W., Leite-Moreira A.F., Brás-Silva C. Therapeutic potential of neuregulin-1 in cardiovascular disease // Drug Discovery Today. 2013. Vol. 18. no.17. P. 836-842. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.01.010.
20. Wang Y., Wei J., Zhang P., Zhang X., Wang Y., Chen W., Zhao Y., Cui X. Neuregulin-1, a potential therapeutic target for cardiac repair // Frontiers in pharmacology. 2022. vol.13. P. 945206. DOI: 10.3389/fphar.2022.945206.
21. Жбанов К.А. Клиническая и прогностическая значимость нейрегулина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2023. 24 с.
22. Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Байкова И.Е., Макеева Л.М., Котикова И.А., Валиев Р.К., Модестова А.В., Скрипниченко Э.А., Никитин И.Г. Диагностические и терапевтические аспекты нейрегулина-1: обзор литературы // Российский Медицинский журнал. 2023. Т. 29. №2. С. 127-140.
23. Noll J.M., Sherafat A.A., Ford G.D., Ford B.D. The case for neuregulin-1 as a clinical treatment for stroke // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2024. vol. 18. P. 1325630. DOI: 10.3389/fncel.2024.1325630.
24. Jardé T., Chan W.H., Rossello F.J., Kaur Kahlon T., Theocharous M., Kurian Arackal T., Flores T., Giraud M., Richards E., Chan E., Kerr G., Engel R.M., Prasko M., Donoghue J.F., Abe S.I., Phesse T.J., Nefzger C.M., McMurrick P.J., Powell D.R., Daly R.J., Polo J.M., Abud H.E. Mesenchymal Niche-Derived Neuregulin-1 Drives Intestinal Stem Cell Proliferation and Regeneration of Damaged Epithelium // Cell Stem Cell. 2020. Vol. 27.no 4. P. 646-662. DOI: 10.1016/j.stem.2020.06.021.

25. Lemmetyinen T.T., Viitala E.W., Wartiovaara L., Kaprio T., Hagström J., Haglund C., Katajisto P., Wang T.C., Domènech-Moreno E., Ollila S. Fibroblast-derived EGF ligand neuregulin 1 induces fetal-like reprogramming of the intestinal epithelium without supporting tumorigenic growth // *Disease Models and Mechanisms*. 2023. vol. 16. no. 4. P. dmm049692. DOI: 10.1242/dmm.049692.
26. Lemmens K., Doggen K., De Keulenaer G.W. Activation of the neuregulin/ErbB system during physiological ventricular remodeling in pregnancy // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011. Vol. 300. no. 3. DOI: 10.1152/ajpheart.00385.2010.
27. Bueter W., Dammann O., Zscheppang K., Korenbaum E., Dammann C.E. ErbB receptors in fetal endothelium-a potential linkage point for inflammation-associated neonatal disorders // *Cytokine*. 2006. Vol. 36. no. 5-6. P. 267-275. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.02.002.
28. Thornton C., Baburamani A.A., Kichev A., Hagberg H. Oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress in the development of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury // *Biochemical Society Transactions*. 2017. no. 45. P. 1067-1076.
29. Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Садов Р.И., Панова И.А., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М., Веселкова Ю.Н. Оценка окислительного стресса и антиоксидантной активности у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией в III триместре беременности и их новорожденных // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020. Т. 65, № 12. С. 733-737. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-12-733-737.
30. Lubis, B., Ramayani, O., Ganie, R., Tjipta, G., & Effendi, S. Association of Neuregulin Levels and Neuregulin-1 Polymorphism with Short-term Morbidities in Preterm Neonates // *Iranian Journal of Neonatology*. 2021. vol. 12. no. 4. P. 22-29. DOI: 10.22038/ijn.2021.46291.1781.
31. Dellaqua T.T., Vígaro R.A., Janini L.C.Z., Dal Canto M., Renzini M.M., Lodde V., Luciano A.M., Buratini J. Neuregulin 1 (NRG1) modulates oocyte nuclear maturation during IVM and improves post-IVF embryo development // *Theriogenology*. 2023. Vol. 95. P. 209-216. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2022.10.041.
32. Checkley W. Neuregulin-1 as a potentially novel biomarker in acute respiratory distress syndrome // *European Respiratory Journal*. 2013. vol. 41. no. 2. P. 259-261. DOI: 10.1183/09031936.00110412.
33. Dammann C.E., Nielsen H.C., Carraway K.L. Role of neuregulin-1 beta in the developing lung // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003. vol. 167. no. 12. P. 1711-1716. DOI: 10.1164/rccm.200205-468OC.
34. Клинические рекомендации «Преждевременные роды» (ID 331). Российское общество акушеров – гинекологов. Москва, 2020. 42 с.

35. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации под редакцией академика РАН Н.Н. Володина. Москва, 2016. 38 с.
36. O'Shea T.M., Doyle L.W. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: An epidemiologic perspective // *Seminars in Neonatology*. 2001. vol. 6. P. 291–307.
37. Dammann C.E., Nassimi N., Liu W., Nielsen H.C. ErbB receptor regulation by dexamethasone in mouse type ii epithelial cells // *European Respiratory Journal*. 2006. no. 28. P. 1117–1123.
38. Bernstein H.G., Lendeckel U., Bertram I., Bukowska A., Kanakis D., Dobrowolny H., Stauch R., Krell D., Mawrin C., Budinger E., Keilhoff G., Bogerts B. Localization of neuregulin-1alpha (heregulin-alpha) and one of its receptors, ErbB-4 tyrosine kinase, in developing and adult human brain // *Brain Research Bulletin*. 2006. vol. 69. no. 5. P. 546-559. DOI:10.1016/j.brainresbull.2006.02.017.
39. Xu Z., Ford B.D. Upregulation of ErbB receptors in rat brain after middle cerebral arterial occlusion // *Neuroscience Letters*. 2005. vol. 375. no. 3. P. 181-186. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.11.039.
40. Lok J., Sardi S.P., Guo S., Besancon E., Ha D.M., Rosell A., Kim W.J., Corfas G., Lo E.H. Neuregulin-1 signaling in brain endothelial cells // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2009. vol. 29. no. 1. P. 39-43. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.94.
41. Stefansson H., Steinhorsdottir V., Thorgeirsson T.E., Gulcher J.R., Stefansson K. Neuregulin 1 and schizophrenia // *Annals of Medicine*. 2004. vol. 36. no. 1. P. 62-71. DOI: 10.1080/07853890310017585.
42. Zhao X., Huang G., Xie Z., Mo Y., Zhu H., Gao Y., Han Y., Tang W. Effects of Anti-Seizure Medication on Neuregulin-1 Gene and Protein in Patients with First-Episode Focal Epilepsy // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2024. vol. 20. P. 837-844. DOI: 10.2147/NDT.S438942.
43. Zhao X., Huang G., Han Y., Xie Z., Zhu H., Gao Y., Tang W. Elevated peripheral Neuregulin-1 protein levels in non-medicated focal epilepsy patients // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2022. vol. 102. P. 1-4. DOI: 10.1016/j.jocn.2022.06.001.
44. Esnafoglu E. Levels of peripheral Neuregulin 1 are increased in non-medicated autism spectrum disorder patients // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018. vol. 57. P. 43-45. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.08.043.
45. Ikawa D., Makinodan M., Iwata K., Ohgidani M., Kato T.A., Yamashita Y., Yamamuro K., Kimoto S., Toritsuka M., Yamauchi T., Fukami S.I., Yoshino H., Okumura K., Tanaka T., Wanaka A., Owada Y., Tsujii M., Sugiyama T., Tsuchiya K., Mori N., Hashimoto R., Matsuzaki H., Kanba S., Kishimoto T. Microglia-derived neuregulin expression in psychiatric disorders // *Brain Behavior and Immunity*. 2017. vol. 61 P. 375-385. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.003.

46. Cannella B., Hoban C.J., Gao Y.L., Garcia-Arenas R., Lawson D., Marchionni M., Gwynne D., Raine C.S. The neuregulin, glial growth factor 2, diminishes autoimmune demyelination and enhances remyelination in a chronic relapsing model for multiple sclerosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998. no. 95. P. 10100–10105.
47. Penderis J., Woodruff R.H., Lakatos A., Li W.W., Dunning M.D., Zhao C., Marchionni M., Franklin R.J. Increasing local levels of neuregulin (glial growth factor-2) by direct infusion into areas of demyelination does not alter remyelination in the rat brain // *European Journal of Neuroscience*. 2003. vol. 18. P. 2253–2264.
48. Yang W., Liu T.T., Song X.B., Zhang Y., Li Z.H., Hao Q., Cui Z.H., Liu H.L., Lei C.L., Liu J. Neuregulin-1 protects against acute optic nerve injury in rat model // *Journal of the Neurological Sciences*. 2015. vol. 357. No. 1-2. P. 157-166. DOI: 10.1016/j.jns.2015.07.023.
49. Grieco S.F., Holmes T.C., Xu X. Neuregulin directed molecular mechanisms of visual cortical plasticity // *The Journal of Comparative Neurology*. 2019. vol. 527. no. 3. P. 668-678. DOI: 10.1002/cne.24414.
50. Alizadeh A., Dyck S.M., Kataria H., Shahriary G.M., Nguyen D.H., Santhosh K.T., Karimi-Abdolrezaee S.. Neuregulin-1 positively modulates glial response and improves neurological recovery following traumatic spinal cord injury // *Glia*. 2017. vol. 65. No. 7. P. 1152-1175. DOI: 10.1002/glia.23150.