

## ОЦЕНКА УРОВНЕЙ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ У ДЕТЕЙ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В ДИНАМИКЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

<sup>1</sup>Чистякова Г.Н. ORCID ID 0000-0002-0852-6766,  
<sup>1</sup>Ремизова И.И. ORCID ID 0000-0002-0852-6766,  
<sup>1,2</sup>Ревер С.В. ORCID ID 0000-0002-8892-7585,  
<sup>1</sup>Гаева А.И. ORCID ID 0009-0003-5690-0593,  
<sup>1</sup>Рюмин В.Е. ORCID ID 00 00-0002-3572-678X,  
<sup>1</sup>Гордеев П.А., <sup>1</sup>Чистякова Е.С.,  
<sup>1</sup>Кадочникова П.А. ORCID ID 0000-0002-1116-3214,  
<sup>1</sup>Абакарова Д.А. ORCID ID 0000-0002-2900-442

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация, e-mail: RemizovaII@yandex.ru;

<sup>2</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Российская Федерация

Анализ клинической картины для установления причин и степени выраженности дыхательных расстройств и повреждений центральной нервной системы у новорожденных в раннем неонатальном периоде представляет серьезную проблему. Это обуславливает актуальность поиска иммунологических маркеров, способных оценить адаптационные резервы у детей с патологическими состояниями. Цель исследования – оценить уровни нейроспецифических белков и металлопротеиназы-9 у детей с дыхательными нарушениями различной степени тяжести в динамике неонатального периода. Обследовано 143 недоношенных ребенка с различной степенью дыхательных нарушений, подразделенных на три группы по шкале Сильвермана – Андерсен (тяжелые, умеренные, минимальные). Методом иммуноферментного анализа определяли уровень нейропептидов (мозгоспецифического белка, нейроспецифической енолазы) и металлопротеиназы-9. Установлены повышенные концентрации металлопротеиназы-9 и нейропептидов в пуповинной крови новорожденных с тяжелыми и умеренными дыхательными нарушениями. К завершению неонатального периода у детей с тяжелыми дыхательными нарушениями сохранялась повышенная концентрация металлопротеиназы-9 и мозгоспецифического белка. Уровень нейроспецифической енолазы был сопоставим с показателями детей с минимальными дыхательными нарушениями. В клинической картине нарушений центральной нервной системы на 28–30-е сутки жизни у детей с тяжелыми и умеренными дыхательными нарушениями преобладала церебральная ишемия II, III степени. Ишемически-геморрагическое поражение центральной нервной системы чаще регистрировалось у детей с тяжелыми дыхательными нарушениями. Среднетяжелая и тяжелая степень бронхолегочной дисплазии доминировала у детей с тяжелыми дыхательными нарушениями. Таким образом, наиболее специфичными ранними маркерами неблагоприятных неврологических исходов у новорожденных может явиться определение в пуповинной крови уровней нейропептидов и металлопротеиназы-9. Увеличение концентрации металлопротеиназы-9 и мозгоспецифического белка у недоношенных детей в динамике неонатального периода свидетельствует о развитии дыхательных нарушений тяжелой степени и формировании бронхолегочной дисплазии на 28–30-е сутки жизни.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, дыхательные нарушения, нейропептиды, MMP-9.

## ASSESSMENT OF NEUROSPECIFIC PROTEIN LEVELS IN CHILDREN WITH RESPIRATORY DISORDERS DURING THE NEONATAL PERIOD

<sup>1</sup>Chistyakova G.N. ORCID ID 0000-0002-0852-6766,  
<sup>1</sup>Remizova I.I. ORCID ID 0000-0002-0852-6766,  
<sup>1,2</sup>Rever S.V. ORCID ID 0000-0002-8892-7585,  
<sup>1</sup>Gaeva A.I. ORCID ID 0009-0003-5690-0593,  
<sup>1</sup>Ryumin V.E. ORCID ID 00 00-0002-3572-678X,  
<sup>1</sup>Gordeev P.A., <sup>1</sup>Chistyakova E.S.,  
<sup>1</sup>Kadochnikova P.A. ORCID ID 0000-0002-1116-3214,

*<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Ural Scientific Research Institute of Motherhood and Infancy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation, e-mail: RemizovaII@yandex.ru;*

*<sup>2</sup>State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Clinical Diagnostic Center for Maternal and Child Health", Yekaterinburg, Russian Federation*

**Clinical analysis aimed at identifying the causes and severity of respiratory disorders and central nervous system damage in newborns in the early neonatal period is a significant challenge. This necessitates the search for immunological markers capable of assessing the adaptive capacity of children with these conditions. Objective: To assess the levels of neurospecific proteins and metalloproteinase-9 in children with respiratory disorders of varying severity over the course of the neonatal period. A total of 143 premature infants with varying degrees of respiratory impairment, divided into three groups according to the Silverman-Andersen scale (severe, moderate, and minimal), were examined. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of neuropeptides (brain-specific protein, neurospecific enolase) and metalloproteinase-9. Elevated concentrations of metalloproteinase-9 and neuropeptides were found in the cord blood of newborns with severe and moderate respiratory disorders. By the end of the neonatal period, children with severe respiratory impairments had elevated concentrations of metalloproteinase-9 and brain-specific protein. Neurospecific enolase levels were comparable to those in children with minimal respiratory impairment. In the clinical picture of central nervous system disorders at 28-30 days of life, grades II and III cerebral ischemia predominated in children with severe and moderate respiratory impairments. Ischemic-hemorrhagic lesions of the central nervous system were more frequently recorded in children with severe respiratory impairments. Moderate and severe bronchopulmonary dysplasia predominated in children with severe respiratory impairments. Thus, the most specific early markers of adverse neurological outcomes in newborns may be the determination of neuropeptides and metalloproteinase-9 levels in cord blood. An increase in the concentration of metalloproteinase-9 and brain-specific protein in premature infants during the neonatal period indicates the development of severe respiratory disorders and the formation of bronchopulmonary dysplasia on days 28–30 of life.**

Keywords: preterm infants, respiratory distress, neuropeptides, MMP-9.

## **Введение**

Снижение перинатальной заболеваемости и смертности является одной из ключевых задач современного акушерства. Согласно современным представлениям большинство патологий, вызывающих тяжелые последствия для плода и новорожденного, вплоть до летального исхода, развиваются в процессе внутриутробного развития. По данным Федеральной службы статистики России, в 2020 г. на каждые 1000 новорожденных приходилось 1,59 случая смертей в возрасте до 7 дней и 3,1 случая смерти от дыхательных расстройств на 10 тыс. детей в возрасте до года [1]. Наиболее распространенными причинами смерти недоношенных детей являются дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения (26 %), инфекционные заболевания (23,6 %), тяжелые гипоксически-ишемические и геморрагические поражения центральной нервной системы (20 %) [2, 3].

Респираторный дистресс-синдром (РДС) и перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) находятся в тесной взаимосвязи. С одной стороны, гипоксия, возникающая при РДС, может приводить к повреждению ЦНС. С другой стороны, поражение ЦНС способно ухудшать дыхательную функцию и усугублять течение РДС. Этот порочный круг обусловлен тем, что гипоксия при нарушении дыхания повреждает клетки головного мозга. В то же время незрелость или дисфункция ЦНС могут нарушать механизмы регуляции дыхания, что, в свою очередь, усиливает гипоксию и способствует прогрессированию РДС.

Нейроспецифические белки являются определяющим фактором в прогрессировании многих патологий, поскольку именно они определяют локализацию, интенсивность и вектор биохимических процессов, протекающих в головном мозге. Обнаружение NSE и глиального белка S100 возможно исключительно при нарушении целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [4]. Кроме того, поврежденные клетки нервной ткани также могут служить источником матриксных металлопротеиназ (ММП), циркулирующих в системном кровотоке. ММП – это семейство цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они участвуют в метаболизме белков соединительной ткани, нормальном развитии и ремоделировании клеточного матрикса, эмбриогенезе и репарации тканей. Повышенное содержание матриксной металлопротеиназы-9 отражает повреждение базальной мембраны сосудов, развитие эндотелиальной дисфункции, что затрудняет процессы адаптации ребенка в раннем неонатальном периоде [5].

Ранняя диагностика этиологических факторов тяжелых респираторных и неврологических нарушений, особенно у недоношенных новорожденных, сопряжена со значительными трудностями, что уменьшает возможность своевременного применения дорогостоящих высокотехнологичных методов терапии. Определение состояния и этиологии дыхательных нарушений и повреждения центральной нервной системы (ЦНС) в первые часы и дни жизни посредством анализа клинической симптоматики представляет собой сложную задачу. Следовательно, актуализируется поиск иммунологических маркеров адаптационных резервов у новорожденных с патологией.

**Цель исследования** – оценить уровни нейроспецифических белков и металлопротеиназы-9 у детей с различной степенью дыхательных нарушений в динамике неонатального периода.

### **Материал и методы исследования**

Проведено проспективное сравнительное когортное обследование 143 недоношенных детей, гестационного возраста 28–31 недель и 6 дней, находящихся на лечении в отделении реанимации. В ходе исследования пациенты были разделены на три группы: основную группу 1 составили 77 недоношенных детей с оценкой по шкале Сильвермана – Андерсен 6–10 баллов (тяжелые дыхательные нарушения); основную группу 2 – 32 недоношенных ребенка с оценкой по шкале Сильвермана – Андерсен 4–6 баллов (умеренные дыхательные нарушения) и группу сравнения 3 – 34 недоношенных новорожденных с оценкой по шкале Сильвермана – Андерсен 1–3 балла (минимальные дыхательные нарушения).

Критерии включения: недоношенные новорожденные дети гестационного возраста 28–31 недели и 6 дней с дыхательными расстройствами.

Критерии не включения: несоответствие критериям включения; наличие гемолитической болезни плода и новорожденного; врожденные пороки сердечно-сосудистой и дыхательной систем; синдром аспирации мекония; наличие наследственных болезней обмена веществ.

Исследование проводилось по единой схеме, предполагавшей изучение соматического, акушерско-гинекологического анамнеза матерей, особенностей течения настоящей беременности, клинического и лабораторного обследования новорожденных. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, на заседании Ученого Совета института 22.10.2019, от всех матерей получено информированное согласие на использование биологического материала новорожденных в научных целях.

Кратность исследования. Забор клинического материала у новорожденных на иммунологические исследования, нейросонография головного мозга и рентгенография органов грудной клетки проводились на 1-е, 5–7-е и 28–30 сутки жизни.

Исследование нейроспецифических белков и MMP-9 проводили методом иммуноферментного анализа. Определяли уровень матричной металлопротеазы-9 (MMP-9), с помощью коммерческих тест-систем «Invitrogen» (США), концентрации нейроспецифической енолазы (NSE) и мозгоспецифического белка S-100 – при использовании реагентов фирмы «Cap Ag» (Швеция).

Детекцию всех биомаркеров проводили на микропланшетном фотометре «ImmunoChem-2100» (США) с 8-канальной оптической системой считывания в 96-луночных планшетах.

Все количественные результаты лабораторных исследований представлены в единицах международной системы (СИ). Для описания количественных данных при нормальном распределении результаты выражались как среднее значение (M) с указанием стандартного отклонения (SD), а сравнение проводилось с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. В случае отклонения от нормального распределения данные представлялись в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили, Q25 и Q75). Сравнение таких данных осуществлялось с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения количественных признаков между тремя и более группами применялся непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. Анализ качественных признаков проводился с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Статистическая значимость межгрупповых различий определялась при уровне  $p < 0,017$ , с учетом поправки Бонферрони. Обработка полученных результатов выполнена с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007» и «Statistica for

Windows 6.0», StatSoft, США: описательная статистика, математическое моделирование с применением методов оценки зависимости признаков, регрессионного анализа.

### Результаты исследования и их обсуждение

Все обследуемые новорожденные родились недоношенными. Гестационный возраст детей группы 1 составил 29 [28; 30] недель, группы 2 – 30 [30; 31] и группы 3 – 30 [29; 31] недели ( $p = 0,012$ ). Недоношенные новорожденные с тяжелыми дыхательными нарушениями (группа 3) имели меньшую массу и длину тела при рождении в сравнении с детьми групп 2 и 3. У детей с умеренными нарушениями дыхания эти параметры были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1

Антропометрические данные недоношенных детей при рождении Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Масса тела при рождении, г	1080*# [890; 1500]	1345 [1135; 1522]	1340 [1120; 1450]
Длина тела, см	36 [33; 39]*#	38 [37; 40]	38 [37; 40]
Окружность головы, см	28 [26; 29]	28 [27; 29]	28 [27; 29]
Окружность груди, см	27 [25; 28]	27 [25; 28]	27 [26; 29]

Примечание: #p – уровень статистической значимости различий между группами (p<sub>1-2</sub> – между основными группами 1 и 2, \*p<sub>1-3, 2-3</sub> – между группами 1 и 2 с группой сравнения).

Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Окружность головы и груди у новорожденных основных групп и группы сравнения не отличалась ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Клиническая оценка состояния показала, что дети с тяжелой степенью дыхательных нарушений имели низкие значения по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах (табл. 2).

Таблица 2

Клинический статус недоношенных детей сразу после рождения  $M \pm \sigma$

Показатели	Группа			Уровень значимости		
	1 (n = 77)	2 (n = 32)	3 (n = 34)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Оценка по шкале Апгар, 1 мин, балл	3,60±1,26	5,53±1,35	5,41±0,87	< 0,001	< 0,001	0,747
Оценка по шкале Апгар, 5 мин, балл	5,52±1,02	6,84±0,51	6,82±0,39	< 0,001	< 0,001	0,968

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами (p<sub>1-2</sub> – между основными группами 1 и 2, p<sub>1-3, 2-3</sub> – между группами 1 и 2 с группой сравнения).

Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Тяжелая и умеренная асфиксия при рождении (1–3 и 4–6 баллов) диагностирована у 49,35 % и 50,65 % новорожденных с тяжелыми дыхательными нарушениями. У детей с умеренными и минимальными дыхательными нарушениями тяжелой асфиксии не наблюдалось ( $p = 0,021$ ), а умеренная степень регистрировалась у 100 % новорожденных.

Респираторный дистресс-синдром отмечался в обеих группах детей, статистически значимо чаще в группе с минимальными дыхательными нарушениями ( $p = 0,002$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Структура заболеваемости недоношенных детей в раннем неонатальном периоде

Нозологическая форма	Группа						Уровень значимости		
	1 (n = 77)		2 (n = 32)		3 (n = 34)		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	бс	%	бс	%	бс	%			
P22.0: Респираторный дистресс-синдром новорожденных	57	74	30	93,7	34	100	0,020	0,002	0,139
P36.9: Бактериальный сепсис новорожденного, неуточненный (ранний неонатальный сепсис)	10	12,9	1	3,1	0	0	0,120	0,028	0,299
P91.0: Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС: Церебральная ишемия II ст.	56	72,7	16	50	14	41,1	0,023	0,002	0,472
Церебральная ишемия III ст.	15	19,4	0	0	0	0	0,004	0,003	,0
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС: P52.0: Внутриматочное кровоизлияние нетравматического генеза I, II и III ст.	13	16,9		6,25	0	0	0,143	0,014	0,139

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами (p<sub>1-2</sub> – между основными группами 1 и 2, p<sub>1-3, 2-3</sub> – между группами 1 и 2 с группой сравнения). Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Бактериальный сепсис новорожденного, неуточненный (ранний неонатальный сепсис) статистически значимо чаще обнаруживался у детей группы 1 ( $p = 0,028$ ).

По данным нейросонографического исследования головного мозга тяжелые поражения ЦНС – церебральная ишемия III степени и ишемически-геморрагические поражения ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния I, II и III степеней) – чаще выявлялись в группе детей с тяжелыми дыхательными нарушениями относительно группы сравнения.

В связи с высокой частотой гипоксически-ишемического поражения ЦНС у недоношенных детей проведено исследование уровня нейромедиаторов. Результаты исследования представлены в табл. 4.

Таблица 4

Уровень нейромедиаторов и ММР-9 в пуповинной крови  
у недоношенных детей, МЕ (Q1–Q3)

Показатели	Группа 1 (n = 77)	Группа 2 (n = 32)	Группа 3 (n = 34)	Уровень статистической значимости (p)
ММР-9, нг/мл	234,02 (186,4–564,11)	169,66 (153,38–185,14)	147,5 (110,0–171,55)	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{1-2} = 0,0020$
S100, нг/л	838,44 (670,77–1240,73)	873,4 (619,8–1126,0)	476,0 (399,0–502,0)	$p_{1-3} = 0,0008$ $p_{2-3} = 0,0038$
NSE, мкг/мл	24,7 (10,91–80,38)	20,4 (18,3–28,8)	15,11 (13,7–20,5)	$p_{1-3} = 0,0008$ $p_{2-3} = 0,0055$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами ( $p_{1-2}$  – между основными группами 1 и 2,  $p_{1-3}, p_{2-3}$  – между группой 1 и 2 с группой сравнения).

Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Матриксная металлопротеиназа-9 – это цинк-зависимая эндопептидаза, способная расщеплять ВКМ и клеточные рецепторы, что позволяет реорганизовывать синапсы и нейронные цепи. Все больше данных свидетельствует о критической важности регулируемой активности ММП-9 для развития центральной нервной системы. В частности, ММП-9 активно участвует в формировании сенсорных цепей в раннем постнатальном периоде [6, 7]. В настоящем исследовании определены увеличенные концентрации ММР-9 в пуповинной крови у детей основных групп ( $p = 0,003$ ), что свидетельствует об активации процессов разрушения внеклеточного матрикса кровеносных сосудов при перинатальной гипоксии [8]. Максимальный уровень ММР-9 у новорожденных группы 1 указывал на тяжесть дыхательных нарушений.

Аналогичные данные по увеличению уровня ММР-9 были получены Т.Н. Чугуновой и соавт. (2019) при исследовании динамики матриксных металлопротеиназ в пуповинной крови у новорожденных детей с гипоксическими поражениями ЦНС [9].

Среди известных нейронспецифических белков наиболее изученным и адекватно характеризующим собственно мембранные функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) является нейроспецифическая енолаза (NSE), которая в настоящее время применяется для ранней диагностики ППЦНС, острых состояний, характеризующихся церебральной ишемией и гипоксией мозга, а также для изучения патогенеза неврологических заболеваний, протекающих с нарушением функции ГЭБ [9, 10].

Проведенные исследования показали, что уровень NSE в пуповинной крови новорожденных с тяжелыми и умеренными дыхательными нарушениями также статистически значимо превышал показатели детей с минимальными дыхательными нарушениями ( $p_{1-3, 2-3} < 0,010$ ).

Белок S-100B принадлежит к семейству кальций-связывающих белков и синтезируется преимущественно в астроцитах глии, а также за пределами ЦНС; участвует в поддержании нейронального гомеостаза – при концентрации  $10^{-9}$  моль/л он стимулирует рост нейритов и увеличивает выживаемость нейронов, при концентрации  $10^{-6}$  моль/л – стимулирует экспрессию воспалительных цитокинов и индуцирует апоптоз [11]. В клинической практике рассматривается как маркер воспалительных процессов. Повышенные уровни этого маркера у детей с тяжелыми дыхательными нарушениями свидетельствует об активации астроцитов, продуцирующих S100, в ответ на повреждение нервной ткани на фоне гипоксии [12]. Концентрация белка S-100 в пуповинной крови новорожденных с тяжелыми и умеренными дыхательными нарушениями в 1,76 и 1,83 раза превышала показатели детей группы сравнения.

Необходимо отметить, что повышение содержания S 100 $\beta$  и NSE в пуповинной крови зависит от степени тяжести деструктивных процессов, повреждающих головной мозг плода, обусловленных недостатком кислорода, вызывающим изменения на уровне клетки [13–15].

К 5–7-м суткам жизни у новорожденных с тяжелыми дыхательными нарушениями концентрация MMP-9 снижалась относительно первоначального уровня и не отличалась от показателей группы сравнения (табл. 5).

Таблица 5

Концентрация нейропептидов и MMP-9 в периферической крови  
у недоношенных детей на 5–7-е сутки жизни, МЕ (Q1–Q3)

Показатели	Группа 1 (n = 77)	Группа 2 (n = 32)	Группа 3 (n = 34)	Уровень статистической значимости (p)
MMP-9, нг/мл	150,21 (132,03–173,65)	150,06 (134,47–160,14)	127,5 (103,8–175,15)	$p > 0,05$
S100, нг/л	513,0 (387,38–625,25)	568,0 (459,0–755,2)	356,3 (257,0–442,2)	$p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,003$
NSE, мкг/мл	12,51 (9,71–22,31)	11,2 (7,49–21,5)	19,22 (17,96–23,17)	$p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} < 0,0001$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами ( $p_{1-2}$  – между основными группами 1 и 2,  $p_{1-3, 2-3}$  – между группами 1 и 2 с группой сравнения).

Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования



Что касается нейропептидов, то содержание S100 у новорожденных групп 1 и 2 к концу раннего неонатального периода относительно первоначального уровня снизилось в среднем в 1,63 и 1,64 раза, однако превышало значения таковых у новорожденных с минимальными дыхательными нарушениями ( $p < 0,017$ ). Концентрация NSE у детей с тяжелыми и умеренными дыхательными нарушениями регистрировалась статистически значимо ниже, чем показатели новорожденных группы сравнения.

К 28–30-м суткам жизни в клинической картине нарушения ЦНС у детей основных групп преобладала церебральная ишемия II степени 64,93 % и 44,12 %, III степени – 20,77 % и 2,94 %. Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС сохранялось у 19,4 и 6,25 % детей с тяжелыми и умеренными дыхательными нарушениями соответственно. В этот период у детей с тяжелыми дыхательными нарушениями регистрировалась повышенная концентрация глиального белка S100, показатели NSE у новорожденных основной и группы сравнения были сопоставимы, что, возможно, свидетельствует о снижении деструктивных процессов в тканях головного мозга (табл. 6).

Таблица 6

Концентрация нейропептидов в периферической крови  
у недоношенных детей на 28–30-е сутки жизни, МЕ (Q1–Q3)

Показатели	Группа 1 (n = 77)	Группа 2 (n = 32)	Группа 3 (n = 34)	Уровень статистической значимости (p)
MMP-9, нг/мл	173,32 (133,56–177,77)	143,88 (128,56–151,85)	129,69 (110,73–175,15)	$p_{1-3} = 0,003$
S100, нг/л	741,7 (568,3–1204,1)	772,25 (432,4–976,15)	454,2 (290,05–699,45)	$p_{1-3} = 0,0154$ $p_{2-3} = 0,09$
NSE, мкг/мл	17,3 (7,67–17,7)	15,1 (11,2–21,55)	16,38 (11,77–22,61)	$p > 0,05$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами ( $p_{1-2}$  – между основными группами 1 и 2,  $p_{1-3, 2-3}$  – между группами 1 и 2 с группой сравнения). Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

После перенесенного респираторного дистресс-синдрома классическая форма БЛД в группах детей с тяжелыми и умеренными дыхательными нарушениями регистрировалась в 51,94 и 20,59 % случаев. При клинико-рентгенологическом исследовании средне-тяжелая 16,88 % ( $p_{1-3} = 0,014$ ) и тяжелая (19,48 %) степень бронхолегочной дисплазии диагностировалась чаще у детей группы 1 ( $p_{1-3} = 0,008$ ). У детей группы 2 БЛД была представлена легкой степенью.

При этом уровень ММР-9 на 28–30-е сутки у детей с тяжелыми дыхательными нарушениями возрастал и статистически значимо отличался от детей группы сравнения ( $p = 0,003$ ), у детей с умеренными дыхательными нарушениями был сопоставим с группой 3. Максимальные уровни ММР-9 при тяжелой степени БЛД достигали в среднем 200,9 нг/мл. Аналогичные данные были получены авторами ранее при изучении этого показателя у детей, сформировавших тяжелую форму БЛД [16].

### **Заключение**

Таким образом, повышение в пуповинной крови у новорожденных с тяжелыми и умеренными дыхательными нарушениями концентрации глиального белка S-100, ММР-9 и NSE, являются ранними маркерами неблагоприятных неврологических исходов.

Увеличение концентрации ММР-9 и S100 у недоношенных детей в динамике неонатального периода свидетельствует о развитии дыхательных нарушений тяжелой степени и формировании БЛД на 28–30-е сутки жизни.

### **Список литературы**

1. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения Российской Федерации в 2020 году. [Электронный ресурс]. URL: [https://gks.ru/bgd/regl/b20\\_106/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b20_106/Main.htm) (дата обращения: 27.11.2025).
2. Одинаева Н.Д., Захарова Н.И., Серова О.Ф., Петрова А.С., Малютина Л.В., Крикунова В.Л., Брежнева Е.В. Младенческая смертность в Московской области: анализ ситуации, основные тенденции, перспективы снижения // Вопросы практической педиатрии. 2023. Т. 18 (1). С. 95–102. URL: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrici/2023/tom-18-nomer-1/?ysclid=mih80a729m514122897> (дата обращения: 27.11.2025). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-95-102.
3. Leijser L.M., De Vries L.S. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation // Handbook of Clinical Neurology. 2019. № 162. P. 173–199. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4.
4. Башкина О.А., Нуржанова З.М., Шилова А.А., Белан Э.Б., Самотруева М.А. Поиск биологических маркеров дисрегуляторных нарушений при детском церебральном параличе // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15 (1). С. 36–48. URL: <https://www.astmedj.ru/jour/issue/view/7?ysclid=mih7uua9ua319211367> (дата обращения: 27.11.2025). DOI: 10.17021/2020.15.1.36.48.
5. Малинина Е.И., Чернышева Т.В., Рычкова О.А., Мазалова М.В., Южакова Н.Ю. Концентрация матриксных металлопротеиназ-2,9 у новорожденных с перинатальной

гипоксией // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 2. С. 111. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28636> (дата обращения: 21.11.2025). DOI: 10.17513/spno.28636.

6. Sarah M. Reinhard, Haleel Razak, Iryna M. Ethell A delicate balance: role of MMP-9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders Front. Cell. Neurosci. // Sec. Cellular Neurophysiology. 2015. № 9. DOI: 10.3389/fncel.2015.00280. PMID: 26283917. PMCID: PMC4518323.

7. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019. № 2. С. 3–16. URL: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/87?ysclid=mih9e37x4g19797771> (дата обращения: 27.11.2025). DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.

8. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Фадеева Н.И. Матриксная металлопротеиназа-9, супероксиддисмутаза и перекисное окисление липидов у недоношенных новорожденных с перинатальной гипоксией // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 2. С. 26–30. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/matriksnaya-metalloproteinaza-9-superoksiddismutaza-i-perekisnoe-okislenie-lipidov-u-nedonoshennyh-novorozhdennyh-s-perinatalnoy> (дата обращения: 27.11.2025).

9. Чугунова Т.Н., Кореновский Ю.В., Лобанов Ю.Ф. Динамика матриксных металлопротеиназ в крови у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде для диагностики гипоксических поражений центральной нервной системы // Бюллетень медицинской науки. 2018. Т. 1 (9). С. 78–82. URL: <https://thescientist.ru/arhiv-jurnala/tom-33-1-2018/dinamika-matriksnyh-metalloproteina/?ysclid=mih85aje4h219161120> (дата обращения: 27.11.2025).

10. Логинова И.Г., Афонин А.А., Лебеденко А.А., Бережанская С.Б., Панова И.В., Созаева Д.И., Друккер Н.А., Кравченко Л.В., Афоница Т.А., Домбаян С.Х. Прединдикторы ранней диагностики перинатальных гипоксически-ишемических нарушений головного мозга у новорождённых и их последствий у детей первого года жизни // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31780> (дата обращения: 01.11.2025). DOI: 10.17513/spno.31780.

11. Приходько А.М., Киртбая А.Р., Романов А.Ю., Басев О.Р. Биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7 (1). С. 70–76. URL: <https://istina.fnkcr.ru/journals/37098030/> (дата обращения: 27.11.2025).

12. Пуголовкин К.А., Домбровская Е.А. Показатели нейрон-специфической енолазы и белка S100 в крови при некоторых формах симптоматической эпилепсии у детей как отражение дисрегуляционной патологии центральной нервной системы // CONSILIUM

MEDICUM. 2017. Т. 19 (2.3). С. 23–27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-neyron-spetsificheskoy-enolazy-i-belka-s100-v-krovi-pri-nekotoryh-formah-simptomaticeskoy-epilepsii-u-detey-kak-otrazhenie> (дата обращения: 27.11.2025). DOI: 10.26442/2075-1753\_19.2.3.23-27.

13. Бенис Н.А., Самсонова Т.В., Назаров С.Б. и др. Особенности показателей количества глиального белка S100 и уровни суммарных метаболитов оксида азота в крови у глубоконедоношенных детей с перинатальным поражением головного мозга // Здоровье ребенка. 2013. Т. 6 (49). С. 130–133. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-pokazateley-kolichestva-glialnogo-belka-s100-i-urovnya-summarnyh-metabolitov-okside-azota-v-krovi-u-glubokonedonoshennyh> (дата обращения: 22.12.2025).

14. Попова Н.Н., Орлов А.В., Смолянинов Г.В., Шкотова Е.О. Диагностика гипоксически-ишемических поражений ЦНС новорожденного // Медицинский вестник Юга России. 2013. № 4. С. 131–134. URL: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/156?ysclid=mih8smcfiu34573061> (дата обращения: 27.11.2025). DOI: 10.21886/2219-8075-2013-4-131-134.

15. Гурбанова Г.М., Мамедбейли А.К. Изменения содержания нейронспецифической енолазы и белка S-100 у новорожденных с судорогами // Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 3 (1). С. 101. URL: <https://www.rospejd.ru/jour/article/view/260?ysclid=mih8wxr4xm205575301> (дата обращения: 27.11.2025).

16. Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ремизова И.И., Рюмин В.Е. Клинико-иммунологические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у детей с экстремально низкой массой тела // Проблемы репродукции. 2022. Т. 28 (1). С. 106–114. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/problems-reproduksii/2022/1/1102572172022011106> (дата обращения: 27.11.2025). DOI: 10.17116/repro202228011106.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.