

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-15-24>

# ПЕРСЕФИН В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ЗАДВОРНОВ А.А.<sup>1\*</sup>, ГРИГОРЬЕВ Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГТАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучить корреляцию сывороточного персефина с клиническими, инструментальными и биохимическими признаками поражения головного мозга и неблагоприятным исходом у новорожденных в критическом состоянии.

**Материалы и методы.** В исследование включили 44 новорожденных в критическом состоянии, у которых в 1-е и 7-е сутки жизни была забрана кровь на персефин. У новорожденных регистрировались признаки острого церебрального повреждения: оценка по шкале Апгар, депрессия сознания, стволовых рефлексов у неседатированных пациентов на протяжении 7 дней жизни, судорожный синдром, нейросонографические признаки отека мозга, уровень сывороточного протеина S100B в возрасте 1 и 7 суток жизни, а также показатели неблагоприятного неврологического исхода. Изучалась корреляция концентрации сывороточного персефина 1 и 7 суток жизни с признаками повреждения головного мозга с использованием критериев Спирмена и Манн-Уитни.

**Результаты.** Не выявлено корреляции концентрации сывороточного персефина 1 и 7 суток с оценкой по шкале Апгар ( $p=0,721$  и  $0,222$ , соответственно), депрессией сознания и стволовыми рефлексами ( $p<0,05$ ), судорожным синдромом ( $p=0,673$  и  $0,432$ ), отеком головного мозга ( $p=0,737$  и  $0,558$ ), уровнем сывороточного протеина S100B 1 суток жизни ( $p=0,095$  и  $0,475$ ) и 7 суток жизни ( $p=0,988$  и  $p=0,775$ ). Также не выявлено корреляции уровня персефина 1 суток с неблагоприятным исходом ( $p=0,294$ ). Выявлена корреляция персефина 7 суток с не-

благоприятным исходом ( $p=0,013$ ), с точкой отсечения на уровне 828 нг/мл с чувствительностью 39% и специфичностью 100%.

**Заключение.** Персефин обладает слабой диагностической и прогностической значимостью в оценке тяжести поражения головного мозга у новорожденных в критическом состоянии. Полученные данные корреляции концентрации персефина 7 суток с неблагоприятным исходом сомнительны ввиду отсутствия данных его корреляции с признаками тяжелого поражения головного мозга.

**Ключевые слова:** персефин, острая церебральная недостаточность, новорожденные дети

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Финансовая поддержка оказывалась государственным автономным учреждением здравоохранения «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова» и Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в виде приобретения реактивов на определение персефина и протеина S100B.

## Благодарности

Выражается благодарность младшему научному сотруднику Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Анне Викторовне Цепкиной за организацию проведения исследования сыворотки.

## Для цитирования:

Задворнов А.А., Григорьев Е.В. Персефин в диагностике острого церебрального повреждения у новорожденных в критическом состоянии (клиническое исследование). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 15-24. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-15-24>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Задворнов Алексей Анатольевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21, E-mail: [air.42@ya.ru](mailto:air.42@ya.ru)

© Задворнов А.А. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

## PERSEPHIN AS A DIAGNOSTIC MARKER OF ACUTE BRAIN INJURY IN CRITICALLY ILL NEWBORNS: A CLINICAL TRIAL

Alexey A. Zadvornov<sup>1\*\*</sup>, Evgeny V. Grigoriev<sup>2</sup><sup>1</sup>Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

## English ►

## Abstract

**Aim.** To study the correlation of serum persephin with clinical, instrumental and biochemical indicators of brain damage and with an adverse outcome in critically ill newborns.

**Materials and Methods.** The study included 44 critically ill newborns. Blood samples were collected on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> day of life. Brain injury was assessed by recording Apgar score, depression of consciousness and brainstem reflexes in unsedated patients over 7 days of life, convulsions, neurosonographic signs of cerebral edema, serum protein S100B on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> day of life, and using indicators of adverse neurological outcome. The correlation of serum persephin on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> day of life with signs of brain damage was evaluated using the Spearman's rank correlation coefficient and Mann-Whitney U-test.

**Results.** No statistically significant correlation was found between the concentrations of serum persephin on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> day of life and Apgar score ( $p = 0.721$  and  $0.222$ , respectively), depression of consciousness and stem reflexes ( $p < 0.05$ ), convulsions ( $p = 0.673$  and  $0.432$ , respectively), cerebral edema ( $p = 0.737$  and  $0.558$ , respectively), and serum protein S100B both on the 1<sup>st</sup> day ( $p = 0.095$  and  $0.475$ , respectively) and 7<sup>th</sup> day of life ( $p = 0.988$  and  $p = 0.775$ , respectively). Further, there was no statistically signifi-

cant association of the serum persephin on the 1<sup>st</sup> day of line with an unfavorable outcome ( $p = 0.294$ ). Yet, we revealed an association of serum persephin on the 7<sup>th</sup> day of life with an unfavorable outcome ( $p = 0.013$ ), with a cut-off point of 828 ng/mL, a sensitivity of 39%, and a specificity of 100%.

**Conclusion.** Persephin has poor diagnostic and prognostic significance for assessing the severity of brain damage in critically ill newborns. The obtained data on the correlation of the concentration of persephin for 7 days with an unfavorable outcome are doubtful due to the lack of data on its correlation with signs of severe brain damage.

**Keywords:** persephin, acute brain injury, newborns

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

Financial support was provided by the Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital and Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; these institutions purchased the reagents for the measurement of persephine and protein S100B.

**Acknowledgments**

We would like to express our gratitude to Anna V. Tsepokina, a junior researcher at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, for organising collection of the serum.

**For citation:**

Alexey A. Zadvornov, Evgeny V. Grigoriev. Persephin as a diagnostic marker of acute brain injury in critically ill newborns: a clinical trial. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 15-24. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-15-24>

**\*\*Corresponding author:**

Dr. Alexey A. Zadvornov, 21, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: [air.42@ya.ru](mailto:air.42@ya.ru)

© Dr. Alexey A. Zadvornov and Prof. Evgeny V. Grigoriev

## Введение

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является актуальной проблемой неонатальной интенсивной терапии ввиду широкой распространенности и тяжести последствий,

определяющих качество жизни ребенка [1,2]. Основой диагностики ГИЭ является тщательное неврологическое исследование, однако в ряде ситуаций, в частности в условиях применения седации, неврологическая диагностика

недоступна, и требуются альтернативные инструменты оценки тяжести поражения головного мозга. Одним из таких инструментов может быть определение уровня сывороточного персефина – вещества, относящегося к группе глиальных нейротрофических факторов, семейству нейротрофических факторов и суперсемейству факторов роста [3,4]. Ряд исследований выявил ассоциацию уровня прочих представителей данного семейства с тяжестью поражения головного мозга, что делает возможным использование персефина в качестве диагностического и прогностического инструмента оценки состояния головного мозга [5,6]. Однако в мировой литературе отсутствуют данные о корреляции концентрации сывороточного персефина с тяжестью церебрального повреждения в целом и при течении ГИЭ в частности.

## Цель исследования

Изучение корреляции уровня сывороточного персефина с клиническими, инструментальными и биохимическими признаками поражения головного мозга и неблагоприятным исходом у новорожденных в критическом состоянии.

## Материалы и методы

Исследование было проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) Кузбасской областной детской клинической больницы г. Кемерово. Критерии включения: в исследование вошли 44 доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии и получающих седативную терапию, что делало невозможным оценку у них неврологического статуса на момент поступления. Критерии исключения: пациенты, имеющие травматическое или дисметаболическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), пороки развития ЦНС, доношенные дети, невозможность забора сыворотки. При поступлении и на 7-е сутки жизни у пациентов забиралась кровь из центрального венозного доступа, центрифугировалась, полученная сыворотка без добавления стабилизатора замораживалась и хранилась при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ . После набора материала сыворотка исследовалась на анализаторе АИФР-01 «Униплан» («Пикон», Россия) с использованием реактива Instant ELISA Kit for Persephin (Cloud-Clone corp., США) по протоколу фирмы-производителя. Данный этап работы был выполнен на базе Научно-исследовательского институ-

та комплексных проблем сердечной сосудистой патологии, г. Кемерово. Транспортировка материала в лабораторию осуществлялась с соблюдением температурной цепочки. Кроме определения концентрации персефина на 1-е и 7-е сутки жизни, оценивалась его динамика, определяемая разницей его концентрации между 7 и 1 сутками жизни. Положительные значения характеризуют нарастание концентрации персефина к 7-м суткам жизни, отрицательные – снижение. Регистрировались критерии интранатального гипоксического стресса – брадикардия при рождении и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. Далее в течение 7 дней оценивалось течение острой церебральной недостаточности путем оценки уровня сознания у неседатированных пациентов с использованием шкалы Симпсона-Рейли (ШСР) и уровня стволовых рефлексов с использованием Питтсбургской шкалы стволовых рефлексов [7,8]. Критерием купирования острой церебральной недостаточности (ОЦН) являлась оценка по ШСР выше 7 баллов. Также оценивалось течение ОЦН с применением амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) с момента поступления и до времени восстановления непрерывного паттерна. Критерием купирования ОЦН являлось восстановление фонового паттерна до непрерывного [9]. Проводилась нейросонография в возрасте первых трех суток и 7 дней жизни с регистрацией картины отека мозга. Критерием отека мозга служили наличие гиперэхогенной паренхимы («яркий» мозг) и компрессия боковых желудочков [10]. Также определялся уровень протеина S100B в возрасте первых и седьмых суток жизни с использованием реактива Instant ELISA Kit for S100B (Cloud-Clone corp., США) по протоколу фирмы-производителя. На момент выписки проводилась оценка раннего исхода. Оценивался неврологический исход, критерием неблагоприятного неврологического исхода служило наличие сохраняющейся какой-либо неблагоприятной неврологической симптоматики – депрессии сознания, бульбарных нарушений, симптоматической эпилепсии или задержки психомоторного развития. Также оценивался нейросонографический исход, критериями грубых атрофических изменений служили наличие энцефаломалии, вентрикулодилатации и расширения наружных ликворных пространств. Кроме того, была проведена оценка длительности пребывания на искусственной вентиляции

легких (ИВЛ), в ОРИТН и госпитализации. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом. У всех пациентов имелись ин-

формированные добровольные согласия.

Характеристика исследуемых пациентов представлена в **таблице 1**.

**Таблица 1.**

Клиническая характеристика пациентов.

**Table 1.**

Clinicopathological features of patients.

Параметры / Parameters	Показатели / Values n (%) or Me ± IQR
Кесарево сечение / Cesarean section	22 (50%)
Гестация, недель / Gestation, weeks	39 [37;40]
Масса при рождении, г / Birth weight, g	3260 [3015;3440]
Возраст матери, лет / Maternal age, years	27 [23; 31]
Мужской пол пациентов / Male gender	26 (59%)
Искусственная вентиляция легких / Mechanical ventilation	44 (100%)
Гемодинамические нарушения / Haemodynamic disorders	32 (73%)
Олиго/анурия Oligo/anuria	10 (23%)

**Примечание:** здесь и далее – количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me[Q1;Q3]), качественные – в виде абсолютных и относительных (в скобках) показателей.

**Note:** Me – median, IQR – interquartile range.

Использовался непараметрический статистический анализ [11]. Корреляционный анализ проводился с применением критерия Спирмана, сравнительный анализ – с применением критерия Манн-Уитни в программе Statistica 6.0 (Statsoft, США). Критерием статистической значимости служил уровень  $p$  менее 0,05.

## Результаты

Мы не выявили значимых различий концентрации персефина между пациентами, перенесшими и не перенесшими брадикардию при рождении, ни забранного в 1-е сутки жизни (44 [22;201] против 44 [22;201] нг/мл,  $p=0,721$ ), ни забранного на 7-е сутки жизни (377 [44;827] против 123 [34;486] нг/мл,  $p=0,222$ ), ни его динамики (219 [-1;787] против 21 [-14;206] нг/мл,  $p=0,240$ ).

Также не обнаружили корреляции его концентрации с оценкой по Апгар ни на 1-й ( $p=0,568$ , 0,581, 0,751 для персефина 1, 7 суток

и его динамики, соответственно), ни на 5-й минуте жизни ребенка ( $p=0,978$ , 0,600, 0,607 для персефина 1, 7 суток и его динамики соответственно).

Оценка связи с уровнем сознания по ШСР не выявила корреляции ( $p>0,050$ ) концентрации персефина 1, 7 суток и его динамики с уровнем сознания (**таблица 2**).

Также не выявили корреляции концентрации персефина ни с длительностью депрессии сознания, сохраняющейся после отмены седативной терапии ( $p=0,213$ , 0,355, 0,650 для персефина 1, 7 суток и его динамики), ни с временем восстановления непрерывного паттерна по аЭЭГ после отмены седации ( $p=0,149$ , 0,110, 0,743 для персефина 1, 7 суток и его динамики).

Не обнаружили значимой корреляции ( $p>0,050$ ) уровня персефина 1, 7 суток и его динамики с уровнем стволовых рефлексов (**таблица 3**).

**Таблица 2.**

Корреляция уровня персефина 1 и 7 суток жизни и его динамики с уровнем сознания по ШСР.

**Table 2.**

Correlation of serum persephin on the 1st and 7th day of life with the level of consciousness according to Simpson-Reilly scale.

Параметры / Parameters	Возраст, дней жизни / Age, days of life						
	1	2	3	4	5	6	7
Персефин-1 / Persephin, 1 <sup>st</sup> day of life	0,767	0,710	0,720	0,401	0,922	0,804	0,879
Персефин-7 / Persephin, 7 <sup>th</sup> day of life	0,305	0,783	0,816	0,940	0,924	0,542	0,623
Персефин-д / Persephin, increment from the 1 <sup>st</sup> to the 7 <sup>th</sup> day of life	0,414	0,260	0,174	0,286	0,896	0,454	0,588

**Примечание:** «Персефин-1», «Персефин-7», «Персефин-д» – уровень значимости корреляции сывороточной концентрации персефина 1, 7 суток жизни и его динамики, соответственно, с уровнем сознания.

Параметры / Parameters	Возраст, дней жизни / Age, days of life						
	1	2	3	4	5	6	7
Персефин-1 / Persephin, 1 <sup>st</sup> day of life	0,49	0,169	0,133	0,42	0,998	0,827	0,908
Персефин-7 / Persephin, 7 <sup>th</sup> day of life	0,846	0,449	0,503	0,651	0,78	0,828	0,809
Персефин-д / Persephin, increment from the 1 <sup>st</sup> to the 7 <sup>th</sup> day of life	0,493	0,682	0,446	0,691	0,445	0,822	0,925

**Примечание:** «Персефин-1», «Персефин-7», «Персефин-д» – уровень значимости корреляции сывороточной концентрации персефина 1, 7 суток жизни и его динамики, соответственно, со стволовыми рефлексам.

Таблица 3.

Корреляция уровня персефина 1 и 7 суток жизни и его динамики со стволовыми рефлексам.

Table 3.

Correlation of serum persephin on the 1st and 7th day of life with brainstem reflexes.

Также мы не выявили различий уровня персефина между группами пациентов, имеющих клиническую картину генерализованных судорожных приступов и не имеющих их (персефин-1 – 123 [21;343] против 48 [22;246] нг/мл,  $p=0,673$ , персефин-7 – 378 [43;592] против 154 [38;699] нг/мл,  $p=0,432$ , динамика персефина – 146 [8;302] против 30 [-53;396] нг/мл,  $p=0,491$ ).

Не установлено ассоциации концентрации персефина с необходимостью введения тиопентала, фенобарбитала, вальпроатов. Пациенты, получающие тиопентал, имели концентрацию персефина 1-х суток жизни 60 [17;245] нг/мл против 44 [22;327] нг/мл у пациентов, не получающих тиопентал ( $p=0,775$ ). Уровень персефина 7-х суток жизни при этом составил 376 [45;674] против 234 [34;612] нг/мл соответственно ( $p=0,444$ ), для динамики персефина – 39 [11;365] против 39 [-39;308] нг/мл соответственно ( $p=0,364$ ).

У пациентов, получающих фенобарбитал, концентрация персефина 1-х суток жизни составила 78 [26;359] нг/мл против 41 [17;293] нг/мл у пациентов, не получавших фенобарбитал ( $p=0,398$ ). Уровень персефина на 7-е сутки жизни составил 262 [42;1389] против 237 [34;511] нг/мл соответственно ( $p=0,411$ ), для динамики персефина – 30 [-14;365] против 40 [3;308] нг/мл соответственно ( $p=0,944$ ).

У пациентов, получающих вальпроаты, концентрация персефина 1-х суток жизни составила 26 [15;44] нг/мл против 60 [22;327] нг/мл у пациентов, не получавших вальпроаты ( $p=0,366$ ). Уровень персефина на 7-е сутки жизни составил 263 [45;304] против 237 [41;785] нг/мл соответственно ( $p=0,494$ ), для динамики персефина – 30 [-1;219] против 39 [-14;365] нг/мл соответственно ( $p=0,641$ ).

Также мы не выявили различий между пациентами, имеющими нейросонографическую картину отека мозга и не имеющими ее, ни для

персефина 1-х суток жизни (52 [26;359] против 48 [22;326] нг/мл, соответственно,  $p=0,737$ ), ни для персефина 7-х суток жизни (142 [42;392] против 349 [34;785] нг/мл соответственно,  $p=0,558$ ), ни для динамики персефина (17 [-1;219] против 146 [-14;437] нг/мл соответственно,  $p=0,266$ ).

Отсутствует корреляция уровня персефина с уровнем сывороточного протеина s100b. Протеин S100b 1-х суток жизни не коррелировал ни с уровнем персефина 1-х суток жизни ( $p=0,095$ ), ни с уровнем персефина 7-х суток ( $p=0,475$ ), ни с показателями динамики персефина ( $p=0,127$ ). Аналогично, мы не выявили корреляции уровня протеина S100b 7-х суток жизни ни с уровнем персефина 1-х суток жизни ( $p=0,988$ ), ни с уровнем персефина 7-х суток ( $p=0,775$ ), ни с показателями динамики персефина ( $p=0,448$ ).

Анализ ассоциации уровня персефина не выявил различий ни его концентрации на 1-е сутки жизни (136 [26;359] нг/мл в группе неблагоприятного исхода против 37 [17;326] нг/мл – благоприятного,  $p=0,294$ ), ни показателей его динамики (219 [-1;878] нг/мл против 19 [-15;184], соответственно,  $p=0,055$ ). При этом нами были выявлены значимые различия уровня персефина, составившие 378 [45;1389] нг/мл в группе неблагоприятного исхода против 61 [34;375] нг/мл – в группе благоприятного ( $p=0,013$ ).

Анализ связи с атрофическими изменениями не показал различий уровня персефина между пациентами, имеющими тяжелые атрофические изменения головного мозга и не имеющими их (персефин-1 – 43 [15;201] нг/мл против 54 [22;327] нг/мл соответственно ( $p=0,822$ ), персефин-7 – 263 [42;1389] нг/мл против 238 [41;612] нг/мл,  $p=1,000$ , динамика персефина – 30 [-1;289] нг/мл против 39 [-14;355] нг/мл,  $p=0,975$ ).

Анализ клинического исхода не выявил корреляции длительности ИВЛ ни с уровнем пер-



сефина 1-х суток ( $p=0,939$ ), ни с уровнем персефина 7-х суток жизни ( $p=0,895$ ), ни с показателями динамики персефина ( $p=0,448$ ). Аналогично мы не выявили корреляции с уровнем персефина длительности пребывания на ИВЛ ( $p=0,759$ ,  $0,985$ ,  $0,885$  для персефина 1-х, 7-х суток и его динамики) и длительности госпитализации ( $p=0,485$ ,  $0,541$ ,  $0,951$  для персефина 1-х, 7-х суток и его динамики).

Проведенный ROC-анализ не показал значимой ассоциации уровня персефина 1-х суток жизни с неблагоприятным исходом ( $AUC=0,594$ ,  $p=0,222$ ) (рисунок 1). Также на-

ми не было выявлено связи динамики уровня персефина с неблагоприятным исходом ( $AUC=0,669$ ,  $p=0,080$ ) (рисунок 2). При этом выявлена ассоциация уровня персефина 7-х суток жизни ( $AUC=0,718$ ,  $p=0,031$ ) с точкой отсечения, находящейся на уровне 828 нг/мл с чувствительностью 39% и специфичностью 100% (рисунок 3).

## Обсуждение

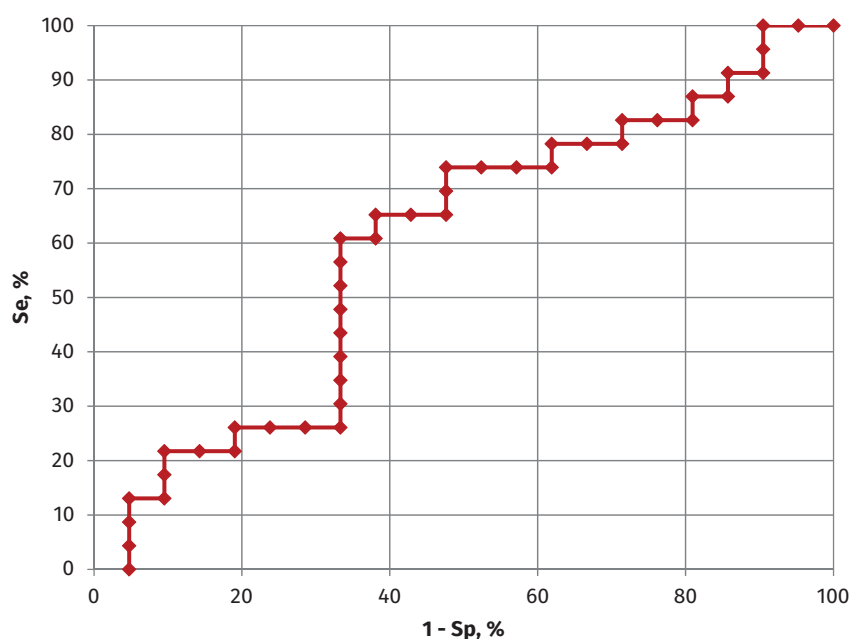
Нейротрофические факторы – семейство полипептидов, длиной до 200 аминокислот. Физиологическая роль нейротрофических факто-

**Рисунок 1.**

хROC-анализ прогностической значимости персефина 1-х суток жизни.

**Figure 1.**

ROC analysis of the prognostic significance of persephin on the 1st day of life

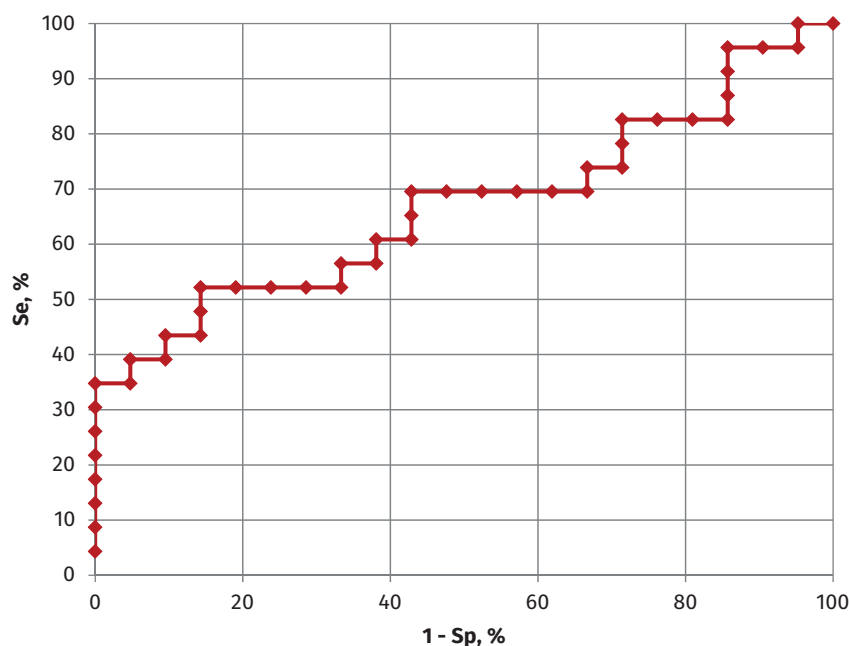


**Рисунок 2.**

ROC-анализ прогностической значимости 7-дневной динамики персефина.

**Figure 2.**

ROC analysis of the prognostic significance of persephin increment from the 1st to the 7th day of life



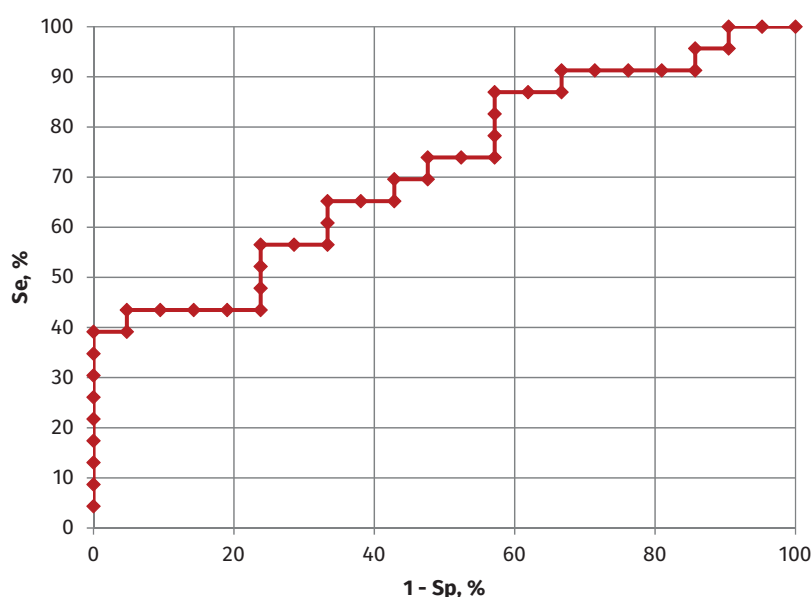


Рисунок 3.

ROC-анализ прогностической значимости персефина 7-х суток жизни

Figure 3.

ROC analysis of the prognostic significance of persephin on the 7th day of life

ров заключается в стимуляции миграции, дифференцировки, синаптогенеза, восстановления после повреждения, а также выживания клеток нейрональной ткани [12]. Из них наиболее клинически важными являются функции выживания и восстановления, которые несут перспективы клинического применения нейротрофинов при тяжелом повреждении головного мозга различной этиологии [13]. Кроме того, имеются данные о возможном усилении в присутствии нейротрофических факторов эффективности терапии стволовыми клетками за счет стимуляции их миграции и дифференцировки [14,15,16]. Однако диагностическая и прогностическая значимость применения нейротрофинов остается неясной. Имеются противоречивые данные об их диагностической ценности при поражении головного мозга в общем и в неонатологической практике в частности. Так, ряд исследователей не находят корреляции уровня нейротрофинов с тяжестью поражения головного мозга [17,18]. Другие исследователи подтверждают прямую корреляцию уровня нейротрофинов с тяжестью поражения головного мозга [5,6,19]. Еще в ряде работ сообщается об отрицательной корреляции концентрации нейротрофинов с тяжестью поражения ЦНС [20,21,22]. Также имеется исследование, выявившее как повышение, так и понижение уровня нейротрофинов, зависящее от формы поражения головного мозга новорожденного [23].

Персефин относится к подсемейству глиальных нейротрофинов (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), синтезируемых глиальными клетками. Кроме персефина к дан-

ному подсемейству относятся глиальный нейротрофический фактор, нейртурин и артемин. Физиологическая роль персефина еще изучается, известно, что он улучшает дифференцировку дофаминэргических нейронов, мотонейронов, участвует в онкогенезе, а также способствует ветвлению мочеточечникового зачатка [4, 24]. Диагностическая и прогностическая роль персефина как нейротрофического фактора при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга изучена не была.

Результаты нашего исследования выявили слабую корреляцию уровня персефина с признаками перенесенной гипоксии (брадикардия, оценка по Апгар), тяжестью церебральной депрессии (уровень сознания, стволовых рефлексов, показатели аЭЭГ) и судорожного синдрома (клиника судорог, практика применения антиконвульсантов), отеком головного мозга, уровнем протеина S100B, а также показателями исхода. Исключением стало наличие значимой корреляции уровня персефина 7-х суток жизни с неблагоприятным неврологическим исходом. Однако при отсутствии значимой корреляции уровня персефина с прочими критериями церебрального повреждения полученные данные расцениваются как сомнительные. Таким образом, данные исследования не подтверждают практическую значимость сывороточного персефина в диагностике церебрального повреждения и прогнозировании неврологического исхода заболевания.

Причина отсутствия диагностической значимости персефина может быть обусловлена как ограничениями всего семейства нейротрофиче-

ских факторов, так и физиологической ролью самого персефина. Важным условием значимого повышения концентрации вещества в крови является изменение его выделения из синтезирующих клеток и проникновение через гематоэнцефалический барьер. В условиях поражения головного мозга темп выделения обусловлен физиологической реакцией источника вещества в ответ на стресс, объемом поражения синтезирующих клеток, наличия вещества в клеточном депо и рядом других факторов [25]. Именно сложная комбинация факторов, обуславливающая изменение концентрации персефина в крови в условиях патологического состояния, и может обуславливать отсутствие одностороннего изменения его концентрации. Также, являясь «узкоспециализированным» нейротрофином, персефин в условиях гипоксического стресса может не иметь физиологического смысла повышения темпа секреции [4]. Таким образом, требуются дополнительные данные об изменении темпа секреции персефина глиальными клетками в условиях воздействия гипоксии.

Результаты нашего исследования могут иметь важное практическое и научное значение в дальнейшей работе по оценке эффективности маркеров поражения головного мозга из группы нейротрофических факторов. Ограни-

чением данного исследования послужило отсутствие в выборке группы здоровых новорожденных, оценка концентрации персефина у которых позволила бы изучить его нормативные показатели, динамику концентрации в периоде новорожденности и влияние критического состояния на концентрацию персефина. Необходимы дальнейшие исследования для оценки диагностической и прогностической значимости персефина при различных формах повреждения головного мозга как у детей, так и у взрослых.

## Заключение

Персефин обладает слабой диагностической и прогностической значимостью в оценке тяжести поражения головного мозга у новорожденных в критическом состоянии. Несмотря на полученные данные о корреляции его концентрации в возрасте 7 суток жизни с неблагоприятным исходом, роль персефина в прогнозировании неблагоприятного исхода сомнительна ввиду отсутствия значимой корреляции с клинико-параклиническими признаками тяжелого поражения головного мозга. Требуются дополнительные исследования для изучения динамики его концентрации в периоде новорожденности как у здоровых пациентов, так и у пациентов с поражением головного мозга.

## Литература :

1. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(5):449–459. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1259567>
2. Гулиев Н.Д., Мамедбейли А.К., Рагимова Л.Р. Современные аспекты гипоксически-ишемических энцефалопатий у новорожденных. *Национальный журнал неврологии.* 2019;16(2):1-17. <https://doi.org/10.28942/nnj.v1i16.274>
3. Saarma M. GDNF - a stranger in the TGF-beta superfamily? *Eur J Biochem.* 2000;267(24):6968–6971. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01826.x>
4. Milbrandt J, de Sauvage FJ, Fahrner TJ, Baloh RH, Leitner ML, Tansey MG, Lampe PA, Heuckeroth RO, Kotzbauer PT, Simburger KS, Golden JP, Davies JA, Vejsada R, Kato AC, Hynes M, Sherman D, Nishimura M, Wang LC, Vanden R, Moffat B, Klein RD, Poulsen K, Gray C, Garces A, Johnson EM Jr, et al. Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. *Neuron.* 1998;20(2):245–253. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80453-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80453-5)
5. Magalhães RC, Moreira JM, Vieira ÉLM, Rocha NP, Miranda DM, Simões E Silva AC. Urinary Levels of IL-1β and GDNF in Preterm Neonates as Potential Biomarkers of Motor Development: A Prospective Study. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8201423. <https://doi.org/10.1155/2017/8201423>
6. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, Chang T, Mayock DE, Mulkey SB, Van Meurs K, Juul S. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2018;194:67–75.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.060>
7. Reilly PL, Simpson DA, Sprod R, Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Childs Nerv Syst.* 1988;4(1):30–33. <https://doi.org/10.1007/BF00274080>
8. Kwang Ho Lee, MD, Seong Jin Choi, MD, Yeong Gwan Jeon MD, Raing Kyu Kim MD, Dae Ja Um MD. Successful Hysterectomy and Therapeutic Hypothermia Following Cardiac Arrest due to Postpartum Hemorrhage. *Acute Crit Care.* 2016;31(4):359–363. <https://doi.org/10.4266/kjccm.2016.00325>
9. Liu JF, Wu HW, Li ZG, Lu GZ, Yang X. aEEG monitoring analysis of lesion degree and long-term prognosis in newborns with HIE. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(13):2863–2867.
10. Зубарева Е.А., Зубарев А.Р., Патрушева Е.Н. Нейросонография: итоги и перспективы развития. *Ультразвуковая диагностика.* 2000;2:99–112.
11. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
12. Cortés D, Carballo-Molina OA, Castellanos-Montiel MJ, Velasco I. The Non-Survival Effects of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor on Neural Cells. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:258. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00258>
13. Walker MJ, Xu XM. History of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) and Its Use for Spinal Cord Injury Repair. *Brain Sci.* 2018;8(6):109. <https://doi.org/10.3390/brainsci8060109>
14. Douglas-Escobar M, Rossignol C, Steindler D, Zheng T, Weiss MD. Neurotrophin-induced migration and neuronal differentiation of multipotent astrocytic stem cells in vitro. *PLoS One.* 2012;7(12):e51706.



- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051706>
15. Zhao F, Qu Y, Liu H, Du B, Mu D. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells co-modified by TERT and BDNF: a novel neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic brain damage. *Int J Dev Neurosci*. 2014;38:147-154. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.06.014>
  16. Sidorova YA, Saarma M. [Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their therapeutic potential]. *Mol Biol (Mosk)*. 2016;50(4):589-598. (In Russ). <https://doi.org/10.7868/S0026898416040108>
  17. Daoud H, Alharfi I, Alhelali I, Charyk Stewart T, Qasem H, Fraser DD. Brain injury biomarkers as outcome predictors in pediatric severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):427-435. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9879-1>
  18. Chiaretti A, Antonelli A, Riccardi R, Genovese O, Pezzotti P, Di Rocco C, Tortorolo L, Piedimonte G. Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(3):195-204. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.07.016>
  19. Ведунова М.В., Терентьева К.А., Щелчкова Н.А., Косарева М.А., Мищенко Т.А., Халецкая О.В., Мухина И.В. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС. *Современные технологии медицины*. 2015;2(7):25-32. <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.2.03>
  20. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М., Албагачиева Д.И., Эрлих А.Л., Трепилец С.В., Карпенко А.Б., Герасимов А.Ю., Трифонова А.С. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спирского*. 2010;89(1):20-25.
  21. Базарный В.В., Вольхина С.А., Михайлова Е.Ю. Нейротрофические факторы в диагностике гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2015;4:54-56.
  22. Захарова Л.Н., Краева О.А., Чистякова Г.Н. Определение концентрации нейронспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубококондоношенных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(2):50-55. <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-50-55>
  23. Моргунов А.В., Овчаренко Н.В., Таранушенко Т.Е., Устинова С.И., Окунева О.С., Антонова С.К., Гилязова Д.Ф., Успенская О.А., Салмина А.Б. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;3(81):3-11.
  24. Fielder GC, Yang TW, Razdan M, Li Y, Lu J, Perry JK, Lobie PE, Liu D. The GDNF Family: A Role in Cancer? *Neoplasia*. 2018;20(1):99-117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neo.2017.10.010>
  25. Murray DM. Biomarkers in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy-Review of the literature to date and future directions for research. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:281-293. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00013-8>

## References:

1. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(5):449-459. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1259567>
2. Guliyev NDJ, Mammadbayli AK, Rahimova LR. Modern aspects of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *National Journal of Neurology*. 2019;16(2):1-17. (In Russ). <https://doi.org/10.28942/nj.v1i16.274>
3. Saarma M. GDNF - a stranger in the TGF-beta superfamily? *Eur J Biochem*. 2000;267(24):6968-6971. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01826.x>
4. Milbrandt J, de Sauvage FJ, Fahrner TJ, Baloh RH, Leitner ML, Tansey MG, Lampe PA, Heuckeroth RO, Kotzbauer PT, Simburger KS, Golden JP, Davies JA, Vejsada R, Kato AC, Hynes M, Sherman D, Nishimura M, Wang LC, Vandlen R, Moffat B, Klein RD, Poulsen K, Gray C, Garces A, Johnson EM Jr, et al. Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. *Neuron*. 1998;20(2):245-253. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80453-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80453-5)
5. Magalhães RC, Moreira JM, Vieira ÉLM, Rocha NP, Miranda DM, Simões E Silva AC. Urinary Levels of IL-1β and GDNF in Preterm Neonates as Potential Biomarkers of Motor Development: A Prospective Study. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:8201423. <https://doi.org/10.1155/2017/8201423>
6. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, Chang T, Mayock DE, Mulkey SB, Van Meurs K, Juul S. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. 2018;194:67-75.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.060>
7. Reilly PL, Simpson DA, Sprod R, Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Childs Nerv Syst*. 1988;4(1):30-33. <https://doi.org/10.1007/BF00274080>
8. Kwang Ho Lee MD, Seong Jin Choi MD, Yeong Gwan Jeon MD, Raing Kyu Kim MD, Dae Ja Um MD. Successful Hysterectomy and Therapeutic Hypothermia Following Cardiac Arrest due to Postpartum Hemorrhage. *Acute Crit Care*. 2016;31(4):359-363. <https://doi.org/10.4266/kjccm.2016.00325>
9. Liu JF, Wu HW, Li ZG, Lu GZ, Yang X. aEEG monitoring analysis of lesion degree and long-term prognosis in newborns with HIE. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2863-2867.
10. Zubareva EA, Zubarev AR, Patrusheva EN. Neyrosonografiya: itogi i perspektivy razvitiya. *Ul'trazvukovaya diagnostika*. 2000;2:99-112. (In Russ).
11. Truhacheva NV. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).
12. Cortés D, Carballo-Molina OA, Castellanos-Montiel MJ, Velasco I. The Non-Survival Effects of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor on Neural Cells. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:258. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00258>
13. Walker MJ, Xu XM. History of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) and Its Use for Spinal Cord Injury Repair. *Brain Sci*. 2018;8(6):109. <https://doi.org/10.3390/brainsci8060109>
14. Douglas-Escobar M, Rossignol C, Steindler D, Zheng T, Weiss MD. Neurotrophin-induced migration and neuronal differentiation of multipotent astrocytic stem cells in vitro. *PLoS One*. 2012;7(12):e51706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051706>
15. Zhao F, Qu Y, Liu H, Du B, Mu D. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells co-modified by TERT and BDNF: a novel neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic brain damage. *Int J Dev Neurosci*. 2014;38:147-154. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.06.014>
16. Sidorova YA, Saarma M. [Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their therapeutic potential]. *Mol Biol (Mosk)*. 2016;50(4):589-598. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0026898416040108>
17. Daoud H, Alharfi I, Alhelali I, Charyk Stewart T, Qasem H, Fraser DD. Brain injury biomarkers as outcome predictors in pediatric severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):427-435. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9879-1>
18. Chiaretti A, Antonelli A, Riccardi R, Genovese O, Pezzotti P, Di Rocco C, Tortorolo L, Piedimonte G. Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(3):195-204. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.07.016>
19. Vedunova MV, Terenteva KA, Shchelchkova NA, Kosareva MA, Mishchenko TA, Haleckaja OV, Mukhina IV. Determining Concentration of Neurotrophic Factors and Neuron Specific Enolase in the Blood of Newborns with Central Nervous System Damages as a New Approach in Clinical Diagnostics Determining Concentration of Neurotrophic Factors and Neuron specific Enolase in the Blood of Newborns with Central Nervous system Damages as a New Approach in Clinical Diagnostics. *Modern technologies in medicine*. 2015;2(7):25-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.2.03>
20. Golosnaya GS, Petrukhin AS, Krasil'shchikova TM, Albagachieva DI, Erlikh AL, Trepilets SV, Karpenko AB, Gerasimov AYU, Trifonova AS.

- Vzaimodeystvie neyrotroficheskikh i proapoptoticheskikh faktorov v patogeneze gipoksicheskogo porazheniya golovnogo mozga u novorozhdennykh. *Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky*. 2010;89(1):20-25. (In Russ).
21. Bazarnyi VV, Volkina SA, Mikhaylova EY. The serum biomarkers in diagnostics of hypoxic-ischemic lesion of central nervous system at children. *Journal of Ural medical academic science*. 2015;4:54-56. (In Russ).
  22. Zaharova LN, Kraeva OA, Chistjakova GN. Evaluation of neuron-specific factors in the diagnostics of organic CNS damage in extremely preterm infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2016;61(2):50-55. (In Russ). <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-50-55>
  23. Morgun AV, Ovcharenko NV, Taranushenko TE, Ustinova SI, Okuneva OS, Antonova SK, Giljazova DF, Uspenskaja OA, Salmina AB. Markers of apoptosis and neurospecific proteins in the diagnosis of perinatal lesions of central nervous system in newborns. *Siberian medical review*. 2013;3(81):3-11. (In Russ).
  24. Fielder GC, Yang TW, Razdan M, Li Y, Lu J, Perry JK, Lobie PE, Liu D. The GDNF Family: A Role in Cancer? *Neoplasia*. 2018;20(1):99-117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neo.2017.10.010>
  25. Murray DM. Biomarkers in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy-Review of the literature to date and future directions for research. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:281-293. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00013-8>

## Сведения об авторах

**Задворнов Алексей Анатольевич**, кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21).

**Вклад в статью:** написание статьи.

**ORCID:** 0000-0001-5549-873x

**Григорьев Евгений Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** утверждение окончательной версии для публикации.

**ORCID:** 0000-0001-8370-3083

Статья поступила: 30.06.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Alexey A. Zadornov**, MD, PhD, Anesthesiologist & Intensivist, Neonatal Intensive Care Unit, Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital (21, Voroshilova Street, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-5549-873x

**Prof. Evgeny V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine, Traumatology and Orthopaedics, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-8370-3083

Received: 30.06.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.