

Дата публикации: 01.06.2023  
DOI: 10.51871/2588-0500\_2023\_07\_02\_  
УДК 616.8

Publication date: 01.06.2023  
DOI: 10.51871/2588-0500\_2023\_07\_02\_  
UDC 616.8

## ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕЛКОВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ МАРКЕРАМИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ, ДЛЯ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНОГО СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ

В.Л. Ефимова<sup>1</sup>, Е.И. Николаева<sup>1</sup>, Н.В. Коньшина<sup>2</sup>, Г.С. Голосная<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Детская неврологическая клиника «Прогноз», г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

**Аннотация.** В статье представлены результаты экспериментального исследования, целью которого было уточнение возможной роли нейронспецифической енолазы (NSE) и белка S100 в патогенезе расстройства аутистического спектра и нарушений языкового развития у детей. Изучались образцы крови 106 детей 5-13 лет, 85 из них имели диагноз «аутизм» или «тяжелые нарушения языкового развития». Связь между тяжестью нарушений развития и уровнем NSE и S100 не выявлена. Установлено, что у нейротипичных детей также может быть повышен уровень нейронспецифических белков. Нейронспецифические белки могут играть различные роли на разных этапах онтогенеза, в том числе участвовать в апоптозе и синаптическом прунинге. У детей с нарушениями развития могут быть значительно сдвинуты во времени критические периоды развития. Можно предположить, что повышение уровня нейронспецифических белков в этом случае не является признаком нейровоспаления.

**Ключевые слова:** нейровоспаление, расстройство аутистического спектра, NSE, S100, нейронспецифическая енолаза, дети.

## POSSIBILITY OF USING PROTEINS AS NEUROINFLAMMATION MARKERS TO EVALUATE COGNITIVE STATE OF CHILDREN

V.L. Efimova<sup>1</sup>, E.I. Nikolaeva<sup>1</sup>, N.V. Kon'shina<sup>2</sup>, G.S. Golosnaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Herzen University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Children's Neurological Clinic "Prognoz", St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

**Annotation.** The article presents the results of an experimental study aimed at clarifying the possible role of neuron-specific enolase (NSE) and S100 protein in the pathogenesis of autism spectrum disorder and language development disorders in children. Blood samples of 106 children aged 5-13 years were studied, 85 of them were diagnosed with autism or severe language development disorders. The association of the severity of developmental disorders and the level of NSE and S100 has not been revealed. It was found that neurotypical children may also have increased levels of neuron-specific proteins. Neuron-specific proteins can play various roles at different stages of ontogenesis, including participating in apoptosis and synaptic pruning. In children with developmental disorders, critical periods of development can be significantly shifted. It can be assumed that an increase in the level of neuron-specific proteins in this case is not a sign of neuroinflammation.

**Keywords:** neuroinflammation, autism spectrum disorder, NSE, S100, neuron-specific enolase, children.

**Введение.** Современная наука направляет особое внимание на прогностические факторы, позволяющие объяснять состояние ребенка и планировать индивидуальный

маршрут его будущего развития. В последние годы вырос интерес исследователей к определению в сыворотке крови и cerebrospinalной жидкости концентрации

различных нейроспецифических белков (далее – НСБ) в качестве маркеров нейродегенеративных и нейровоспалительных процессов. НСБ – это белки, которые являются тканеспецифическими для нервной системы и гистогенетически относятся к нейроэпителиальной ткани, т.е. нейронам и глиальным компонентам нервной системы. В настоящее время идентифицировано более 30 НСБ, которые находятся в сложном взаимодействии друг с другом [1].

В норме НСБ присутствуют в сыворотке крови в низких концентрациях из-за гибели нейронов, которая может происходить по естественным причинам и/или в результате патологических процессов. Поэтому повышение концентрации НСБ часто рассматривается в качестве маркера различных патологических состояний мозга взрослых и детей, среди которых эпилепсия, черепно-мозговые травмы, последствия гипоксии, аутизм, болезнь Паркинсона и др. [2].

Среди НСБ наиболее изученными и адекватно характеризующими мембранные функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) являются NSE (нейронспецифическая енолаза) и белок S100, которые в настоящее время применяются для диагностики острых состояний, характеризующихся церебральной ишемией и гипоксией мозга, а также для изучения патогенеза неврологических заболеваний, протекающих с нарушением функции ГЭБ [3].

Существуют гипотезы, что причиной многих нарушений развития у детей, таких как расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), нарушений речи являются нейровоспаление и повышенная проницаемость ГЭБ, маркером этих состояний также считают повышенную концентрацию NSE и S100. Однако многие вопросы остаются недостаточно изученными, так как исследования о роли НСБ в основном проводились на недоношенных младенцах с гипоксически-ишемическими поражениями, взрослых с черепно-мозговыми травмами или нейродегенеративными

заболеваниями, пациентах с менингитом и энцефалитом, то есть в тех случаях, когда очевидно присутствовало острое поражение ткани мозга. Не приводилась оценка динамики концентрации в крови НСБ у детей во время критических периодов развития мозга, когда апоптоз и синаптический прунинг являются неотъемлемой частью развития мозга. Стоит учитывать, что корректировка состава мозгового вещества в процессе раннего развития состоит именно в том, что наряду с процессами создания связей и синапсов активно действует процесс уничтожения неэффективных связей и редко активирующихся синапсов. Более того, ребенок рождается с избыточным количеством нейронов, и активность глии состоит в том числе и в анализе активности нейрона [4-5].

Нейроны, не создавшие определенное число связей, подлежат апоптозу. Проблема состоит в том, что у детей с особенностями развития процессы прунинга, миелинизации и плановой гибели нейронов могут быть сдвинуты во времени, что предполагает возможность ошибочной оценки наличия у ребенка воспалительного процесса. Подобный ошибочный подход может привести специалиста к мнению, что с ребенком не стоит проводить реабилитационных когнитивных занятий, пока вещества, считающиеся маркерами воспаления, представлены в крови. Тогда на замедление развития, которое уже есть у ребенка, будет накладываться замедление оказания ему помощи [6-7].

Все это предопределило цели исследования:

1. Анализ научной литературы о связи НСБ и нарушений развития у детей.
2. Экспериментальное исследование для уточнения возможной роли NSE и S100 в патогенезе расстройства аутистического спектра (РАС) и тяжелых нарушений языкового развития.

**Методы и организация исследования.** В исследовании участвовали 106 детей. В экспериментальную группу вошли 85 соматически здоровых детей 5-13 лет

(65 мальчиков и 20 девочек) с нарушениями развития. Группа сравнения состояла из 21 соматически здорового ребенка 6-17 лет без нарушений развития (11 мальчиков и 10 девочек).

Критерии включения в экспериментальную группу: наличие одного из диагнозов, установленных психиатром по МКБ-10, F.80 (специфическое расстройство языкового развития) или F.84 (детский аутизм). В исследование не включались дети с соматическими заболеваниями, с клиническими проявлениями инфекционных и хронических воспалительных заболеваний.

Анализ венозной крови для определения концентрации НСБ (NSE, S100) проводился по назначению врача, использовался стандартный протокол. Забор крови для исследования производили утром натощак. Анализ NSE в сыворотке крови осуществлялся методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с использованием анализатора Cobas e601(Roche). Анализ S100 в сыворотке крови проводился методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с использованием анализатора Cobas e601(Roche). Аналитическая чувствительность –  $<0,005$  мкг/л. Нормальными показателями значений S100 считались показатели: 2-3 года –  $<0,17$  мкг/л, 3-14 лет –  $<0,15$  мкг/л, старше 14 лет –  $<0,105$  мкг/л. Нормальные показатели значений NSE –  $<17,0$  нг/мл (согласно референсным значениям лаборатории ИНВИТРО).

Так как в экспериментальную группу вошли дети с уже установленными психиатром тяжелыми нарушениями развития, для данного исследования была использована упрощенная балльная оценка когнитивных и языковых навыков (модифицированный вариант листа оценки поведения, который используется логопедами клиники «Прогноз» при составлении реабилитационного маршрута). Балльная оценка проводилась одним и тем же логопедом в процессе динамического наблюдения до и после курса реабилитации. Оценка речевой

функции: не использует для общения речь – 0 баллов; в речи до 5 слов – 1 балл; в речи до 10 слов – 2 балла; в речи более 10 слов – 3 балла; использует для общения фразы из двух слов – 4 балла; использует для общения фразы, в которых более двух слов – 5 баллов. Оценка понимания речи: не выполняет просьбы – 0 баллов; выполняет просьбы, которые сопровождаются жестом – 1 балл; выполняет просьбы без сопровождения жеста – 2 балла. Оценка способности концентрироваться на заданиях: не сидит на месте – 0 баллов; удерживает внимание на задании до 5 минут – 1 балл; удерживает внимание на задании до 10 мин – 2 балла; удерживает внимание на задании более 20 минут – 3 балла.

Родители подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом.

Результаты исследования вводились в программу SPSS-21, с помощью которой проводилась математическая обработка данных. В работе были использованы два типа анализа: множественный пошаговый регрессионный и факторный.

Множественный регрессионный анализ позволяет оценить степень влияния переменных-предикторов на изучаемую переменную, построить модель данного влияния и осуществить прогноз изменения переменной. Эффективность модели оценивалась с помощью критерия Дарбин-Уотсона, степень влияния переменных на исследуемую переменную – с помощью критерия Фишера (F-тест). Коэффициент В в полученном уравнении множественной регрессии обозначал степень влияния каждой переменной-предиктора на изучаемую переменную, коэффициент множественной корреляции (R) отражает связь совокупности предикторов с изучаемой переменной, квадрат коэффициента множественной корреляции – коэффициент детерминации ( $R^2$ ) – равен доли дисперсии изучаемой переменной, объясненной изменением совокупности независимых переменных (предикторов).

Факторный анализ был использован для выявления латентных обобщающих характеристик структуры изучаемых параметров. Был использован метод главных компонент с варимакс-вращением. В качестве критерия адекватности выборки использовался критерий Кайзера-Мейера-Олкина, для проверки гипотезы о том, что переменные в генеральной совокупности не коррелируют между собой – критерий сферичности Бартлетта.

**Результаты исследования и их обсуждение.** На первом этапе анализировали показатели NSE и S100 у детей с нарушениями развития до и после интенсивного курса коррекционных занятий.

Далее был проведен пошаговый линейный регрессионный анализ, в котором зависимой переменной сначала был уровень NSE, затем – уровень S100. Поскольку связи между показателями и уровнем S100 получено не было, то далее приводят данные только для уровня NSE. В качестве независимых переменных (предикторов) выступили все изучаемые показатели. Была получена модель (табл. 1), в которой уровень NSE определялся только тремя показателями-предикторами из рассмотренных: возрастом ребенка, усидчивостью после курса занятий и речью до курса занятий.

Таблица 1

Модель взаимосвязи уровня нейронспецифической енолазы с тремя переменными-предикторами (возраст ребенка, усидчивость после курса занятий, речь до курса занятий)

Коэффициент множественной корреляции $R$	Коэффициент детерминации, равный доли дисперсии NSE, зависящей от изменения трех переменных ( $R^2$ )	Коэффициент Дарбин-Уотсона
0,523	0,273	1,774

Из таблицы 1 видно, что критерий Дарбин-Уотсона свидетельствует о возможности применения полученной модели, направленной на предсказание уровня NSE по значениям изучаемых показателей-предикторов (возраст ребенка, усидчивость после курса занятий, речь до курса занятий). Коэффициент множественной корреляции 0,523 свидетельствует об очень высокой взаимосвязи между предикторами и уровнем NSE. Коэффициент детерминации свидетельствует о том, что 27,3% изменения уровня NSE определяется изменением трех показателей-предикторов.

В таблице 2 представлен вес каждой переменной-предиктора во влиянии на

уровень NSE. Из таблицы 2 видно, что наибольшее влияние связано с усидчивостью ребенка после курса занятий. Отрицательное значение коэффициента регрессии В свидетельствует об этом. Такая же отрицательная связь, но с меньшим весом ( $B=-0835$ ) отмечена и для возраста: чем выше уровень NSE, тем младше был ребенок; и для речи до занятий: речь тем хуже, чем выше уровень NSE. Следовательно, основным показателем, связанным с уровнем NSE, можно считать возраст ребенка (чем он старше, тем меньше уровень NSE), поскольку два других параметра – речь и усидчивость – также напрямую связаны с возрастом.

Таблица 2

Коэффициенты и уровни значимости для переменных предикторов, влияющих на уровень нейронспецифической енолазы

Предиктор	Коэффициент В	Уровень значимости
усидчивость после курса занятия	-4,960	0,000
возраст	-0,835	0,002
речь до курса занятий	-0,925	0,008

Поскольку только три переменных вошли как предикторы в модель, полученную с помощью множественного пошагового регрессионного анализа, то был проведен факторный анализ, с помощью которого можно представить структуру связей между всеми переменными. В таблице 3 представлены результаты факторного анализа.

Факторный анализ (4-х факторное решение, процент объясненной дисперсии 74,1%) свидетельствует о наличии связи уровня NSE с возрастом, тогда как когнитивные процессы в значительной мере коррелировали между собой, что вполне предсказуемо.

Таблица 3

Распределение переменных по факторам в факторном анализе

Переменные	Компонентам			
	1	2	3	4
речь после курса занятий	0,930	0,076	-0,042	0,021
речь до курса занятий	0,922	0,057	-0,235	0,023
понимание речи после курса занятий	0,845	-0,041	-0,056	0,113
усидчивость после курса занятий	0,786	0,379	0,174	-0,207
понимание речи до курса занятий	0,770	0,044	-0,413	-0,043
уровень NSE	-0,052	-0,835	-0,067	0,211
возраст	0,164	0,698	-0,193	0,186
интенсивность изменений после курса занятий	-0,146	-0,067	0,928	0,109
эпиактивность	0,023	0,124	-0,061	0,862
уровень S-100	-0,053	-0,172	0,180	0,431

Из таблицы 3 видно, что первый фактор включает все когнитивные параметры, кроме интенсивности изменений после курса занятий, но с разными весами. Уровень NSE связан только с возрастом: чем старше ребенок, тем ниже уровень фермента. Оценка совокупных баллов изменений усидчивости, понимания и речи до и после курса занятий не зависит от NSE и объясняется факторами, которые не вошли в экспериментальное исследование. Эпиактивность слабо связана с уровнем S100, концентрация которого не связана ни с одним из изучаемых параметров.

Далее были проанализированы результаты оценки концентрации NSE у детей без нарушений развития. Из 19 детей и подростков, которые участвовали в исследовании, показатели концентрации NSE менее 17 нг/мл были только у 10 испытуемых. Таким образом, если исходить из принятых в настоящее время референсных показателей, то повышенный уровень NSE часто выявляется и у детей без нарушений развития. В нашей выборке это чаще были дети

младшего школьного возраста, которые профессионально занимаются спортом.

Была проведена оценка связи показателей NSE с возрастом для этой группы детей. Как показано на рисунке, выявлена обратная связь между возрастом и показателями NSE – у детей без нарушений развития эти показатели могут быть повышены в дошкольном возрасте, далее наблюдается их тенденция к их снижению.

Зависимость показателей NSE от возраста (чем младше, тем выше уровень) мы получили и для детей экспериментальной группы согласно результатам линейного регрессионного анализа.

Известно, что концентрация НСБ в сыворотке крови и других жидкостях организма может повышаться в результате травм и острых инфекционных заболеваний. Показано, что повышенная концентрация NSE связана с ишемией, гипоксией и различными метаболическими, пролиферативными, воспалительными, аутоиммунными и нейродегенеративными заболеваниями у взрослых [8-10].

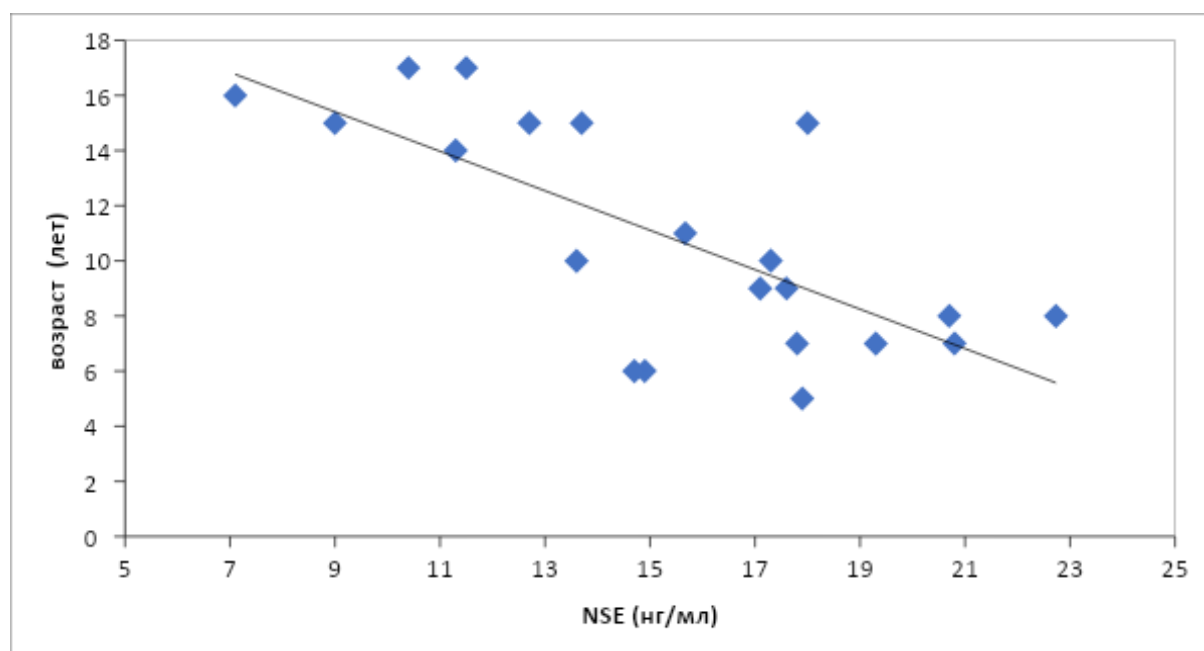


Рис. Зависимость показателей нейронспецифической енолазы от возраста у детей без нарушений развития и соматических заболеваний

Примечание: по горизонтали показатели нейронспецифической енолазы (NSE, нг/мл), по вертикали – возраст испытуемых (лет). Достоверность корреляционной связи посчитана с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Есть работы, подтверждающие повышение концентрации S100 при депрессии у взрослых пациентов [11].

Данные о повышенной концентрации НСБ у взрослых и у детей с черепно-мозговыми травмами согласуются [12].

Есть ряд работ, в которых показано повышение НСБ у детей с клещевым энцефалитом. По мнению авторов, повышение показателей NSE указывало на проницаемость ГЭБ [13].

Сейчас широко изучается роль НСБ в возникновении нарушений развития у детей. Наиболее изученными являются показатели в первые дни жизни у детей с отягощенным акушерским анамнезом – недоношенных, новорожденных с гипоксически-ишемическими поражениями нервной системы. Было установлено, что у новорожденных с гипоксическим поражением мозга уровень S100 значительно повышен в первые 72 часа жизни, затем концентрация начинает снижаться. После 14 суток жизни S100 не имеет ценности как маркер острой фазы повреждения мозга. Выявлено, что

более высокие показатели S100 наблюдаются у новорожденных с более тяжелыми поражениями мозга, такими как внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция. Концентрация НСБ обратно пропорциональна гестационному возрасту: чем менее доношен ребенок, тем выше уровень S100 в первые 72 часа жизни [14-16].

Опубликованы также результаты оценки НСБ у детей с эпилепсией. Большинство таких исследований проводилось при острых эпилептических состояниях – после эпилептического статуса, либо эпилептических приступов, вызванных травмами, кровоизлияниями в головной мозг, либо нейроинфекциями. Одно из таких исследований посвящено изучению НСБ, в том числе NSE и S100 у детей с эпилептическим статусом. В результате обнаружена взаимосвязь между повышением этих маркеров и временем после эпилептического статуса: максимальное повышение отмечалось в первые сутки, постепенное снижение до показателей детей происходило к 10 дню

после эпилептического статуса. Следует отметить преобладание повышений НСБ в группе детей, эпилептический статус которых был обусловлен вирусным энцефалитом. В данном исследовании подтверждается реактивное и временное повышение концентрации данных белков в результате острого повреждения, вызванного нейроинфекцией [17].

Таким образом, ценность определения концентрации НСБ при черепно-мозговых травмах, инфекционных заболеваниях и других острых состояниях у детей и взрослых не вызывает сомнений. Однако представления о том, насколько адекватным является использование измерения концентрации НСБ для прогноза формирования когнитивных функций у детей с онтогенетическими нарушениями развития нервной системы, являются противоречивыми.

В ряде публикаций последних лет обсуждается прогностическая роль НСБ для диагностики РАС. Так, в работе Ayaydin [1] и соавторов изучалось, могут ли NSE, S100 и показатели апоптоза использоваться в качестве диагностических биомаркеров РАС. Показатели измерялись в сыворотке крови у 43 детей 3-12 лет с РАС и 40 здоровых детей соответствующего возраста и пола. Был сделан вывод о том, что показатели детей с РАС отражают усиление апоптоза, повреждение аксонов и глиальных клеток.

Однако в других исследованиях не были выявлены связи между показателями НСБ и аутизмом. В работе Eraslan [18] и соавторов уровень S100 в сыворотке крови определялся у 25 мальчиков с РАС и сравнивался с показателями 27 мальчиков контрольной группы без нарушений развития. Не обнаружено достоверной разницы между группами в уровне S100.

В исследовании Esnafoglu [19] и соавторов участвовали 35 детей с РАС и 31 здоровый ребенок. Существенной разницы между группами в показателях NSE и S100 не выявлено.

Целью исследования Kartalci [17] и соавторов была оценка проницаемости кишечника, уровней пищевых антигенов и антител, воспалительных процессов и повреждения нейронов у пациентов с РАС. В исследование были включены 35 детей в возрасте от 3 до 12 лет с РАС и 35 здоровых детей. Симптомы, указывающие на проницаемость кишечника, уровни NSE и S100 были сходными в обеих группах: как у детей с РАС, так и у детей без нарушений развития.

Проведенное нами исследование не подтвердило связь показателей NSE и S100 со степенью нарушений речи и поведения в детей с РАС и языковыми нарушениями. По-видимому, при оценке состояния пациентов недостаточно использовать только показатели НСБ. Важно учитывать возраст, состояние ребенка и результаты других видов функциональной диагностики, отражающей качество работы нервной системы. Большое значение также стоит уделять событиям, которые происходили в жизни матери в период вынашивания ребенка и в первые месяцы его жизни, так как эти события могут изменить скоростные характеристики развития нейронных сетей и привести к активности ферментов, связанных с процессами прунинга и апоптоза в более поздние периоды жизни ребенка.

Выявленная нами связь между показателями NSE и возрастом у детей без нарушений развития может указывать на необходимость изменения референсных показателей для разных возрастных групп.

Существующие данные об этом противоречивы. Есть мнение о том, что содержание NSE в сыворотке крови не должно превышать 13 нг/мл, и этот показатель не зависит от пола и возраста. Однако исследование было посвящено взрослым пациентам [20].

Однако, например, компания «Инвитро» недавно изменила референсные показатели NSE для младенцев, теперь они составляют 50 нг/мл, тогда как нормой для взрослого человека считается концентрация до 17 нг/мл.

По данным других авторов, показатели NSE у детей могут на 3-50% отличаться от показателей взрослых [21].

В работе Berthold и соавторов, опубликованной еще в 1991 году, предлагаются следующие референсные значения для детей в зависимости от возраста: до 3 лет – 20,2 нг/мл, от 3 до 5 лет – 19,1 нг/мл, с 5 до 8 лет – 17,8 нг/мл. [22]. Если применить этот вариант ранжирования данных по возрасту, то в нашем исследовании для группы испытуемых без нарушений развития получают следующие нормативные показатели: до 3 лет – 22,7 нг/мл, с 3 до 5 лет – 21,5 нг/мл, с 5 до 8 лет – 20,6 нг/мл.

Таким образом, хотя НСБ безусловно являются весьма перспективными показателями работы нервной системы, многие вопросы остаются недостаточно изученными:

1. Какие функции НСБ выполняют в организме человека?
2. Как и когда меняются эти функции в онтогенезе?
3. Можно ли считать, что воспаление всегда оказывает негативное влияние на нейропластичность и обучение?

#### *1. Двойные функции NSE и S100*

NSE – это фермент, который участвует как в процессах нейродегенерации, так и нейропротекции. С одной стороны, он является маркером разрушения нейронов, с другой стороны осуществляет нейротрофическую функцию, участвуя в дифференциации, регенерации и дифференцировке нервных клеток. Известно, что после травмы экспрессия и активность NSE заметно повышаются в нейронах, что указывает на роль фермента в воспалении, возникающем после этих событий. Однако NSE также обладает нейротрофическими свойствами для широкого спектра нейронов ЦНС и необходим для их выживания [23-24].

Помимо нейронов, NSE был обнаружен в нескольких типах глиальных клеток. Недавние исследования показывают, что NSE экспрессируется в микроглии, которая играет дифференцирующую роль как в

нейродегенерации, так и в нейропротекции [19].

S100 также выполняет двойные функции, обеспечивая функциональный гомеостаз клеток мозга. Этот белок, находясь в физиологических концентрациях, влияет на уровень связывания ГАМК, норадреналина, дофамина с рецепторами, обладает нейротрофическими свойствами, регулирует нейрогенез. В повышенных концентрациях S100 может стимулировать гибель нейронов [25].

#### *2. Изменение функций НСБ в онтогенезе*

Считается, что уровни NSE снижены в эмбриональном мозге и могут повышаться по мере морфологического и функционального созревания нейронов [26].

NSE также экспрессируется в олигодендроглиальных клетках на различных стадиях их дифференцировки и созревания, но он подавлен во взрослых полностью зрелых клетках [27].

Важно учитывать, что чаще всего исследования НСБ проводятся на животных моделях, функционирование НСБ в организме человека все еще изучено недостаточно. Наиболее изученными группами пациентов являются новорожденные и взрослые люди с черепно-мозговыми травмами, инфекционными заболеваниями, психическими недугами. По-видимому, есть своя специфика функционирования НСБ у детей, и результаты исследования взрослых нельзя полностью переносить на детей [28].

Клиническую значимость для оценки состояния пациентов имеет не только однократное измерение уровня НСБ в сыворотке крови, но и наблюдение за этими показателями в динамике. По этическим причинам достаточно сложно оценить показатели НСБ в динамике у здоровых детей и тем более у детей с РАС, так как даже забор венозной крови у детей с ментальными особенностями является проблематичным. Поэтому возрастная динамика изменений концентрации НСБ на протяжении детства остается недостаточно изученной.



Есть сведения о том, что у здоровых подростков с отягощенным акушерским анамнезом сохраняется достоверно высокий уровень S100, но при этом не повышается уровень NSE [29].

Повышение S100 выявлено и у подростков без отягощенного акушерского анамнеза. Авторы полагают, что это может быть результатом нейровегетативных дисфункций, характерных для подросткового возраста, из-за которых происходит повреждение клеточных мембран [30].

В человеческом организме одни и те же биохимические механизмы отвечают как за гибель нервных клеток, так и за их защиту. Различные функции актуальны для определенных периодов развития нервной системы. Процессы апоптоза и синаптического прунинга в организме человека пока изучены недостаточно, поэтому их сложно привязать к определенному возрасту ребенка. Возможно определить концентрацию НСБ в тех жидкостях организма, где она в норме должна быть минимальной. Однако повышение этих показателей может оказаться результатом не патологического воспалительного процесса, а апоптоза или синаптического прунинга, то есть запланированной организмом гибели клеток, которая не сопровождается воспалением.

Известно, что в первые годы жизни апоптоз и синаптический прунинг происходят наиболее интенсивно, так как при рождении в мозге ребенка имеется избыточное количество нейронов и неактивных связей между ними. Однако процессы гибели и появления новых нейронов не завершаются в детстве, а продолжают всю жизнь.

В работах Т. Inui [31] показано, что у детей с РАС развитие коннективности происходит нестандартным путем. В первые годы жизни наблюдается гиперконнективность, так как процессы естественной гибели клеток и ненужных синаптических связей не происходят своевременно, критические периоды развития сдвигаются, однако после достижения определенного возраста гиперконнективность сменяется

недостаточностью необходимых внутренних связей в мозге в результате неадекватной сенсорной стимуляции, которая связана с особенностями ребенка.

Таким образом можно предположить, что повышение концентрации НСБ у детей является маркером не воспаления, а запаздывающего цикла апоптоз-прунинг. Это предположение нуждается в дальнейшем изучении.

Связь показателей НСБ с динамикой функционального созревания мозга у детей с нарушениями развития была показана еще в 1980 году [17].

Повышение уровня НСБ у детей может быть связано и с другими факторами, например стрессом [32].

Дети с нарушениями развития, такими как РАС, в большей степени подвергаются ежедневному стрессу из-за дисфункций обработки сенсорной информации, которые являются характерной чертой этого расстройства. Это также может быть причиной частого выявления повышенного уровня НСБ у этой группы детей.

### *3. Роль воспаления в нормальной (физиологической) нейропластичности*

Известно, что иммунные процессы модулируют работу мозга и могут влиять на поведение. Иммунная система выполняет сложную двойную роль в процессах нейропластичности, нейрогенеза и обучения. Показано, что в благоприятных условиях иммунные механизмы положительно активируются экологическими и психологическими стимулами, способствуя обучению. В тех случаях, когда иммунная система избыточно активируется эндогенными стимулами (например, травмой, инсультом, аутоиммунными процессами) или экзогенными факторами (например, психологическими стрессорами), тонкий баланс между различными взаимодействующими компонентами, которые регулируют нормальное функционирование мозга, нарушается. В результате этого снижается продукция нейротрофических факторов, нарушается нейрогенез, что может приводить к трудностям в обучении [33].

Остается открытым вопрос о том, каким образом возможно достоверно определить адекватность уровня экспрессии конкретного фактора для каждого конкретного ребенка.

**Заключение.** Результаты изучения публикаций о роли НСБ:

- В настоящее время в научной литературе недостаточно данных о том, чтобы на основе определения повышенной концентрации НСБ можно было делать выводы об определяющей роли этого фактора в возникновении трудностей в обучении и поведении ребенка. Опубликованные данные о связи уровней НСБ с уровнем нарушений при РАС и других расстройствах развития у детей противоречивы.

- Изучение НСБ чаще всего проводится на грызунах. Поскольку на генерацию этих веществ оказывают влияние как биологические, так и психологические факторы, закономерности влияния концентрации НСБ на обучение и поведение человека могут не совпадать с результатами, полученными на животных моделях.

Результаты экспериментального исследования:

- Наше экспериментальное исследование показало отсутствие статистически значимой связи между тяжестью проявлений языковых и поведенческих нарушений у детей с концентрацией NSE и S100 в сыворотке крови.

- Показатели НСБ также не связаны статистически с эффективностью интенсивного курса развивающих занятия с детьми.

- Установлено, что у здоровых детей с нейротипичным развитием может быть повышен уровень НСБ. Так как нами и другими авторами выявлена возрастная динамика этих показателей, возможно референсные значения нуждаются в пересмотре.

Общие выводы:

1. Роль НСБ достаточно хорошо изучена на детях первого года жизни с последствиями гипоксически-ишемических поражений мозга и взрослых пациентах

с черепно-мозговыми травмами и различными заболеваниями. Функции НСБ в развитии детей дошкольного и школьного возраста нуждаются в дальнейшем изучении.

2. На разных стадиях онтогенеза человека НСБ могут играть различные роли, в том числе участвовать в апоптозе и синаптическом прунинге. У детей с нарушениями развития, такими как РАС, могут быть значительно сдвинуты во времени критические периоды развития. Можно предположить, что повышение уровня НСБ у части этих детей связано с этим и не является признаком нейровоспаления. Отсутствуют достоверные данные о том, какой уровень концентрации НСБ считается оптимальным для детей дошкольного и школьного возраста с учетом возможных сдвигов критических периодов. Зависимость показателей НСБ от возраста нуждается в дальнейшем изучении.

3. Воспалительные процессы могут играть положительную роль в нейропластичности, нейрогенезе и обучении. На основе только определения уровня НСБ сложно делать выводы о том, что имеет место избыточная активация иммунной системы, оказывающая негативное влияние на обучаемость ребенка. Возможно увеличение концентрации НСБ является признаком активации компенсаторных механизмов, способствующих нейропластичности и обучению.

4. Так как психологические факторы также влияют на уровень НСБ, важно, чтобы взаимодействие с ребенком и занятия не сопровождались стрессом и доставляли удовольствие.

5. Нет опубликованных данных о том, что детям с повышенным уровнем НСБ противопоказаны занятия или программно-аппаратные тренировки, направленные на когнитивное развитие.

6. NSE и S100 не могут использоваться для оценки когнитивного состояния детей.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. High Serum Levels of Serum 100 Beta Protein, Neuron-specific Enolase, Tau, Active Caspase-3, M30 and M65 in Children with Autism Spectrum Disorders / Ayaydın H., Kirit A., Çelik H. [et al] // *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*. – 2020. – № 18(2). – pp. 270-278. DOI: <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.2.270>.
2. Скрипченко, Н. В. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры повреждения головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение / Н. В. Скрипченко, А. С. Широкова // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. – 2016. – № 4. – С. 16-25.
3. Blennow, K. Neuron specific enolase in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for neuronal degeneration in dementia disorders / K. Blennow, A. Wallin, R. Ekam // *J. Neurol. Transm.* – 1994. – Vol. 8. – pp. 27-30.
4. Николаева, Е. И. Функциональные роли нейронных сетей в раннем детском возрасте / Е. И. Николаева // *Вопросы психологии*. – 2021. – Т. 67. – № 5. – С. 15-29. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48140848> (дата обращения: 01.20.2023).
5. Разумникова, О. М. Онтогенез тормозного контроля когнитивных функций и поведения: монография / О. М. Разумникова, Е. И. Николаева. – Новосибирск: изд-во НГТУ, 2021. – 159 с.
6. Expression of the neuron-specific enolase gene by rat oligodendroglial cells during their differentiation / Deloulme J. C., Lucas M., Gaber C. [et al] // *J. Neurochem.* – 1996. – № 66. – pp. 936-945. DOI: <https://doi:10.1046/j.1471-4159.1996.66030936.x>.
7. Nikolaeva, E. I. Integration of Vestibular and Auditory Information in Ontogenesis / E. I. Nikolaeva, V. L. Efimova, E. G. Vergunov // *Children*. – 2022, no. 9. – pp. 401. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9030401>
8. Alpha-Enolase expressed on the surfaces of monocytes and macrophages induces robust synovial inflammation in rheumatoid arthritis / Bae S., Kim H., Lee N. [et al] // *J. Immunol.* – 2012. – № 189. – pp. 365-372. DOI: <https://doi:10.4049/jimmunol.1102073>.
9. Elevation of neuron-specific enolase and S-100beta protein level in experimental acute spinal cord injury / Cao F., Yang X. F., Liu W. G. [et al] // *J. Clin. Neurosci.* – 2008. – № 15. – pp. 541-544. DOI: <https://doi:10.1016/j.jocn.2007.05.014>.
10. Enolase and acute spinal cord injury / Polcyn R., Capone M., Hossain A. [et al] // *J. Clin. Cell. Immunol.* – 2017. – № 8. – pp. 536. DOI: <https://doi:10.4172/2155-9899.1000536>
11. Morera-Fumero, A. L. Summer/winter changes in serum S100B protein concentration as a source of research variance / A. L. Morera-Fumero, P. Abreu-Gonzalez, M. Henry-Benitez // *Journal of Psychiatric Research*. – 2013. – Vol. 47. – pp. 791-795.
12. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children / Berger R. P., Pierce M. C., Wisniewski S. R. [et al] // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 109 (2). – P. 31.
13. Конькова-Рейдман, А. Б. Резистентность гематоэнцефалического барьера при клещевых нейроинфекциях / А. Б. Конькова-Рейдман, В. И. Злобин // *Байкальский медицинский журнал*. – 2011. – № 7. – С. 37-40.
14. Голосная, Г. С. Роль нейроспецифических белков в диагностике тяжелых поражений мозга у новорожденных детей / Г. С. Голосная // «Актуальные вопросы диагностики и фармако-терапии в педиатрии». Лекции для практикующих врачей. X конгресс «Человек и лекарство», 2004. – С. 189-207.
15. Голосная, Г. С. Диагностические возможности иммуоферментного метода определения нейроспецифических белков у новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС (тезис) / Г. С. Голосная, К. А. Маркевич // Тезисы IX Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» Казань, 2004. – С. 61.
16. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г. С. Голосная, А. Петрухин, К. Маркевич, О. Трифонова // *Журнал Педиатрия*. – 2004. – № 1. – С. 10-15.
17. Evaluation of Blood Zonulin Levels, Inflammatory Processes and Neuronal Changes in Children with Autism Spectrum Disorder / Kartalci G., Çalışkan Demir A., Kartalci Ş. [et al] // *Psychiatria Danubina*. – 2022. – № 34(2). – pp. 279-287.
18. Evaluation of Serum S100B Levels in Male Children Younger than 6 Years Old with Autism Spectrum Disorder: A Psychiatric and Biochemical Perspective / A. Eraslan, İ. Durukan, Ş. Bodur, Ö. Demircan // *Duzce Medical Journal*. – 2021. – № 23(3). – pp. 263-269. DOI: <https://doi:10.18678/dtfd.976021>.

19. Evaluation of serum Neuron-specific enolase, S100B, myelin basic protein and glial fibrillary acidic protein as brain specific proteins in children with autism spectrum disorder / Esnafoglu E., Ayyıldız S.N., Cırık S. [et al] // *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. – 2017. – № 61. – pp. 86-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.06.011>
20. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: A video-EEG study / Palmio J., Keranen T., Alapirtti T. [et al] // *Epilepsy Research*. – 2008. – № 81. – pp. 155-160.
21. Measurement of Serum Neuron-Specific Enolase in Neuroblastoma: Is There a Clinical Role? / Ferraro S., Braga F., Luksch R. [et al] // *Clin Chem*. – May 1, 2020. – № 66(5). – pp. 667-675. DOI: <https://doi:10.1093/clinchem/hvaa073>. PMID: 32353141.
22. Age dependence and prognostic impact of neuron specific enolase (NSE) in children with neuroblastoma / Berthold F., Engelhardt-Fahrner U., Schneider A. [et al] // *In Vivo*. – May-Jun 1991. – № 5(3). – pp. 245-247.
23. Neuroprotective role of gamma-enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X / Hafner A., Glavan G., Obermajer N. [et al] // *Aging Cell*. – 2013. – № 12. – pp. 604-614. DOI: <https://doi:10.1111/accel.12093>.
24. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection / A. Haque, R. Polcyn, D. Matzelle, N. Banik // *Brain Sci*. – Feb 18, 2018. – № 8(2). – P. 33. DOI: <https://doi:10.3390/brainsci8020033>. PMID: 29463007, PMCID: PMC5836052.
25. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress / Vincent A.M., Perrone L., Sullivan K. A. [et al] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148 (2). – pp. 548-558.
26. Developmental profile of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) enolase / P. Marangos, D. Schmechel, A. Parma, F. Goodwin // *Brain Res*. – 1980. – № 190. – pp. 185-193. DOI: [https://doi:10.1016/0006-8993\(80\)91168-3](https://doi:10.1016/0006-8993(80)91168-3)
27. Changes of biochemical biomarkers in the serum of children with convulsion status epilepticus: a prospective study / Wang M., Yu J., Xiao X. [et al] // PMID: 35624413 PMCID: PMC9137178 DOI: <https://DOI:10.1186/s12883-022-02686-2>
28. Cerebrospinal fluid biomarkers in neurological diseases in children / Pashtun S., Mansson J., Darin N. [et al] // *European journal of pediatric neurology*. 2013. – Vol. 17 (1). – pp. 7-13.
29. Serikova, I. J. Laboratory markers of longterm effects of perinatal brain lesions in adolescents / I. J. Serikova, E. N. Vorobjeva, G. I. Shumacher // *Health and education in Siberia*. – 2013. – № 2. URL: [https://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/tcxt\\_fuH.php?id=962](https://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/tcxt_fuH.php?id=962) (дата обращения 20.12.2016).
30. Джума, С. Г. Клинико-лабораторная оценка биохимических показателей и перекисного окисления липидов у больных с нейровегетативной дисфункцией: Автореф. диссертация ... канд. мед. наук. / Светлана Геннадьевна Джума. – Саратов, 2007. – 157 с.
31. Inui, T. Neurodevelopmental Hypothesis About Etiology of Autism Spectrum Disorders / T. Inui, S. Kumagaya, M. Myowa-Yamakoshi // *Front Hum. Neurosci*. – 2017. – P. 11.
32. Increase of plasma S100B and neuron-specific enolase in children following adenotonsillectomy: a prospective clinical trial / D. Kaul, S. Schwab, N. Mechawar, N. Matosin // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2017 Oct. – № 274(10). – pp. 3781-3788. DOI: <https://doi:10.1007/s00405-017-4698-1>. PMID: 28785895.
33. Yirmiya, R. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis / R. Yirmiya, I. Goshen // *Brain Behav Immun*. – Feb 2011. – № 25(2). – pp. 181-213. DOI: <https://doi:10.1016/j.bbi.2010.10.015>. PMID: 20970492.

## REFERENCES

1. Ayaydın H., Kirit A., Çelik H., Akaltun İ., Koyuncu İ., Bilgen Ulgar Ş. High Serum Levels of Serum 100 Beta Protein, Neuron-specific Enolase, Tau, Active Caspase-3, M30 and M65 in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 2020, no. 18(2), pp. 270-278. DOI: <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.2.270>.
2. Skripchenko N.V., Shirokova A.S. Neuron-specific enolase and S100 protein as biomarkers of brain damage. Review and clinical application. *Pediatric Neurosurgery and Neurology*, 2016, no. 4, pp. 16-25. (in Russ.)
3. Blennow K., Wallin A., Ekamn R. Neuron specific enolase in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for neuronal degeneration in dementia disorders. *J Neurol. Transm*, 1994, vol. 8, pp. 27-30.
4. Nikolaeva E.I. Functional role of neural networks in early children. *Voprosy Psichologii*, 2021, vol. 67, no. 5, pp. 15-29. Available at:

- <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48140848> (accessed 01.20.2023). (in Russ.)
5. Razumnikova O.M., Nikolaeva E.I. Ontogeny of inhibitory control of cognitive functions and behavior: a monograph. Novosibirsk: Publishing House of the Novosibirsk State Technical University 2021. 159 p. (in Russ.)
  6. Deloulme J.C., Lucas M., Gaber C., Bouillon P., Keller A., Eclancher F., Sensenbrenner M. Expression of the neuron-specific enolase gene by rat oligodendroglial cells during their differentiation. *J. Neurochem*, 1996, no. 66, pp. 936-945. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66030936.x>.
  7. Nikolaeva E.I., Efimova V.L., Vergunov E.G. Integration of Vestibular and Auditory Information in Ontogenesis. *Children*, 2022, no. 9, pp. 401. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9030401>.
  8. Bae S., Kim H., Lee N., Won C., Kim H.R., Hwang Y.I., Song Y.W., Kang J.S., Lee W.J. Alpha-Enolase expressed on the surfaces of monocytes and macrophages induces robust synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J. Immunol*, 2012, no. 189, pp. 365-372. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102073>.
  9. Cao F., Yang X.F., Liu W.G., Hu W.W., Li G., Zheng X.J., Shen F., Zhao X.Q., Lv S.T. Elevation of neuron-specific enolase and S-100beta protein level in experimental acute spinal cord injury. *J. Clin. Neurosci*, 2008, no. 15, pp. 541-544. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.05.014>.
  10. Polcyn R., Capone M., Hossain A., Matzelle D., Banik N.L., Haque A. Enolase and acute spinal cord injury. *J. Clin. Cell. Immunol*, 2017, no. 8, pp. 536. DOI: <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000536>.
  11. Morera-Fumero A.L., Abreu-Gonzalez P., Henry-Benitez M. Summer/winter changes in serum S100B protein concentration as a source of research variance. *Journal of Psychiatric Research*, 2013, vol. 47, pp. 791-795.
  12. Berger R.P., Pierce M.C., Wisniewski S.R., Adelson P.D., Clark R.S.B., Ruppel R.A., Kochanek P.M. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatrics*, 2002, vol. 109(2), p. 31.
  13. Kon'kova-Reidman A.V., Zlobin V.I. Resistance of blood-brain barrier in tick-borne neuroinfections. *Baikal Medical Journal*, 2011, no 7, pp. 37-40. (in Russ.)
  14. Golosnaya G.S. The role of neuron-specific proteins in diagnosis of severe brain lesions in newborn children. "Relevant Issues of Diagnosis and Drug Therapy In Pediatrics". Lectures for practicing physicians. 10th Congress "Man and Medicine", 2004. pp. 189-207. (in Russ.)
  15. Golosnaya G.S., Markevich K.A. Diagnostic capabilities of the immunoenzyme method of identifying neuron-specific proteins in newborn children with perinatal lesion of the central nervous system. Conference papers of the 9th All-Russian Scientific and Practical Conference "Young Scientists in Medicine". Kazan, 2004. p. 61. (in Russ.)
  16. Golosnaya G.S., Petruhin A.S., Markevich K.A., Trifonova O.E. Changes in the level of S-100 protein in newborn children with perinatal hypoxic lesion of the central nervous system. *Pediatrics*, 2004, no. 1, pp. 10-15. (in Russ.)
  17. Kartalci G., Çalışkan Demir A., Kartalci Ş., Üremiş N., Türköz Y. Evaluation of Blood Zonulin Levels, Inflammatory Processes and Neuronal Changes in Children with Autism Spectrum Disorder. *Psychiatria Danubina*, 2022, no. 34(2), pp. 279-287.
  18. Eraslan A.N., Durukan İ., Bodur Ş., Demircan Ö. Evaluation of Serum S100B Levels in Male Children Younger than 6 Years Old with Autism Spectrum Disorder: A Psychiatric and Biochemical Perspective. *Duzce Medical Journal*, 2021, no. 23(3), pp. 263-269. DOI: <https://doi.org/10.18678/dtfd.976021>.
  19. Esnafoglu E., Ayyıldız S.N., Cıvrık S., Erturk E.Y., Erdil A., Dağlı A., Noyan, T. Evaluation of serum Neuron-specific enolase, S100B, myelin basic protein and glial fibrillary acidic protein as brain specific proteins in children with autism spectrum disorder. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 2017, no. 61, pp. 86-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.06.011>.
  20. Palmio J., Keranen T., Alapirtti T., Hulkkonen J., Mäkinen R., Holm P., Suhonen J., Peltola J. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: A video-EEG study. *Epilepsy Research*. 2008, no. 81, pp. 155-160.
  21. Ferraro S., Braga F., Luksch R., Terenziani M., Caruso S., Panteghini M. Measurement of Serum Neuron-Specific Enolase in Neuroblastoma: Is There a Clinical Role? *Clin Chem*, May 1 2020, no. 66(5), pp. 667-675. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa073>. PMID: 32353141.
  22. Berthold F., Engelhardt-Fahrner U., Schneider A., Schumacher R., Zieschang J. Age dependence and prognostic impact of neuron specific enolase

- (NSE) in children with neuroblastoma. *In Vivo*, May-Jun 1991, no. 5(3), pp. 245-247.
23. Hafner A., Glavan G., Obermajer N., Zivin M., Schliebs R., Kos J. Neuroprotective role of gamma-enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X. *Aging Cell*, 2013, no. 12, pp. 604-614. DOI: <https://doi.org/10.1111/ace1.12093>.
24. Haque A., Polcyn R., Matzelle D., Banik N.L. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. *Brain Sci.* 2018, Feb 18, no. 8(2), pp. 33. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci8020033>. PMID: 29463007, PMCID: PMC5836052.
25. Vincent A.M., Perrone L., Sullivan K.A., Backus C., Sastry A.M., Lastoskie C., Feldman E.L. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress. *Endocrinology*, 2007, vol. 148 (2), pp. 548-558.
26. Marangos P.J., Schmechel D.E., Parma A.M., Goodwin F.K. Developmental profile of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) enolase. *Brain Res.* 1980, no. 190, pp. 185-193. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)91168-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)91168-3).
27. Wang M., Yu J., Xiao X., Zhang B., Tang J. Changes of biochemical biomarkers in the serum of children with convulsion status epilepticus: a prospective study. PMID: 35624413, PMCID: PMC9137178. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02686-2>.
28. Pashtun S., Mansson J., Darin N., Zetterberg H., Mattsson N. Cerebrospinal fluid biomarkers in neurological diseases in children. *European journal of pediatric neurology*, 2013, vol. 17(1), pp. 7-13.
29. Serikova I.J., Vorobjeva E.N., Shumacher G.I. Laboratory markers of longterm effects of perinatal brain lesions in adolescents. *Health and education in Siberia.* 2013, no. 2. Available at: [https://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/tcxt\\_fuH.php?id=962](https://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/tcxt_fuH.php?id=962) (accessed 20.12.2016).
30. Dzhuma S.G. Clinical laboratory evaluation of biochemical indices и lipid peroxidation in patients with neurovegetative dysfunction: an author's abstract. Saratov, 2007. 157 p. (in Russ.)
31. Inui T., Kumagaya S., Myowa-Yamakoshi M. Neurodevelopmental Hypothesis About Etiology of Autism Spectrum Disorders. *Front. Hum. Neurosci.*, 2017, p. 11.
32. Kaul D., Schwab S.G., Mechawar N., Matosin N. Increase of plasma S100B and neuron-specific enolase in children following adenotonsillectomy: a prospective clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, Oct 2017, no. 274(10), pp. 3781-3788. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4698-1>. PMID: 28785895.
33. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*, Feb 2011, no. 25(2), pp. 181-213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.015>. PMID: 20970492.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Виктория Леонидовна Ефимова** – доктор психологических наук, доцент, преподаватель, Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, e-mail: [prefish@ya.ru](mailto:prefish@ya.ru).

**Елена Ивановна Николаева** – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой возрастной физиологии и педагогики семьи, Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, e-mail: [klemtina@yandex.ru](mailto:klemtina@yandex.ru).

**Наталья Владимировна Коньшина** – кандидат медицинских наук, эпилептолог, врач функциональной диагностики, детская неврологическая клиника «Прогноз», Санкт-Петербург, e-mail: [natakonshina@yandex.ru](mailto:natakonshina@yandex.ru), ORCID: 0000-0001-7325-3461.

**Галина Станиславовна Голосная** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, e-mail: [golosnaya@yandex.ru](mailto:golosnaya@yandex.ru), ORCID: 000-0001-6103-7171.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

**Viktoria Leonidovna Efimova** – Doctor of Psychological Sciences, Associate Professor, Lecturer, Herzen University, Saint Petersburg, e-mail: [prefish@ya.ru](mailto:prefish@ya.ru).

**Elena Ivanovna Nikolaeva** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Developmental Physiology and Family Pedagogics, Herzen University, Saint Petersburg, e-mail: [klemtina@yandex.ru](mailto:klemtina@yandex.ru).

**Natal'ya Vladimirovna Kon'shina** – Candidate of Medical Sciences, Epileptologist, Functional Diagnostics Doctor, Children's Neurological Clinic “Prognoz”, Saint Petersburg, e-mail: nata-konshina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7325-3461.

**Galina Stanislavovna Golosnaya** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: ggolosnaya@yandex.ru, ORCID: 000-0001-6103-7171.

**Для цитирования:** Возможность использования белков, являющихся маркерами нейровоспаления, для оценки когнитивного состояния детей / В. Ефимова, Е. Николаева, Н. Коньшина, Г. Голосная // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7. – № 2. DOI: 10.51871/2588-0500\_2023\_07\_02\_

**For citation:** Efimova V.L., Nikolaeva E.I., Kon'shina N.V., Golosnaya G.S., Possibility of using proteins as neuroinflammation markers to evaluate cognitive state of children. *Modern Issues of Biomedicine*, 2023, vol. 7, no. 2. DOI: 10.51871/2588-0500\_2022\_07\_02\_