

ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ BDNF NSE И S100B ДЛЯ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Шаудырбаева А.К., Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р., Агзамходжаева Б.У., Туракулова Т.М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Chala tug'ilgan chaqaloqlarda BDNF, NSE va S100Bning diagnostik hamda prognostik ahamiyati haqidagi zamonaviy, ilmiy jihatdan asoslangan ma'lumotlarni umumlashtirish, shuningdek, ulardan foydalanishning amaliy cheklovlarini aniqlashdan iborat. Tahlillar shuni ko'rsatadiki, NSE va S100B o'tkir neyronal-gliyal shikastlanish bilan bevosita bog'liqligi yuqoriroq bo'lgan markerlar hisoblanadi, BDNF esa asosan neyrotrofik yetuklik, neyroplastiklik va potensial tiklanish zaxirasini aks ettiradi. Hozirgi vaqtda ushbu markerlarning hech biri neyrosonografiya, magnit-rezonans tomografiya (MRT) va nevrologik kuzatuvning mustaqil o'rnini bosa olmaydi. Eng istiqbolli yo'nalish – gestatsion yosh, klinik xavf omillari, hayotning dastlabki 72-96 soati davomida markerlar dinamikasi, neyrosonografiya ma'lumotlari va keyingi neyro rivojlanish ko'rsatkichlarini birlashtirgan multimodal baholash hisoblanadi.

Kalit so'zlar: muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar, markaziy asab tizimi zararlanishi, biomarkerlar, BDNF, NSE, S100B, qorinchalar ichiga qon quyilishi, periventrikulyar leykomalatsiya, neyrosonografiya, neyrorivojlanish.

У недоношенных новорождённых ранее прогнозирование поражения ЦНС имеет особое значение, поскольку незрелый мозг сочетает высокую уязвимость к гипоксии, ишемии, колебаниям мозгового кровотока, воспалению, инфекционным воздействиям и геморрагическим осложнениям. Концепция энцефалопатии недоношенности рассматривает повреждение мозга не только как единичный деструктивный процесс, но и как нарушение последующего созревания коры, белого вещества, таламо-кортикальных связей и мозжечка [23]. Поэтому даже относительно раннее и ограниченное повреждение может иметь отсроченные последствия, проявляющиеся задержкой моторного развития, когнитивными и речевыми нарушениями, церебральным параличом, нарушениями зрения и слуха. Классическая клиническая оценка недоношенного ребёнка не всегда позволяет своевременно выявить риск поражения ЦНС. Симптомы могут быть неспецифичными: дыхательная нестабильность, апноэ, нарушение тонуса, судорожная активность, эпизоды гипотензии, ме-

SUMMARY

The aim of the review is to summarize modern evidence-based data on the diagnostic and prognostic significance of BDNF, NSE, and S100B in preterm infants, as well as to determine the practical limitations of their use.

The analysis shows that NSE and S100B have a more direct relationship with acute neuronal-gliar injury, whereas BDNF predominantly reflects neurotrophic maturity, plasticity, and potential recovery reserve. Currently, none of the markers can be considered an independent replacement for neurosonography, MRI, and neurological monitoring. The most promising direction is a multimodal assessment that combines gestational age, clinical risk factors, the dynamics of markers during the first 72-96 hours of life, neurosonography data, and subsequent neurodevelopment.

Keywords: preterm infants, central nervous system injury, biomarkers, BDNF, NSE, S100B, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, neurosonography, neurodevelopment.

таболические расстройства или признаки сепсиса. Нейросонография является доступным методом и хорошо выявляет внутрижелудочковые кровоизлияния и кистозную перивентрикулярную лейкомаляцию, но менее чувствительна к тонким и диффузным поражениям белого вещества [3,4]. В этой связи возрастает интерес к сывороточным и плазменным биомаркерам, способным отражать повреждение нейронов, астроцитов, олигодендроцитарного ряда, нарушение гематоэнцефалического барьера и дисбаланс нейротрофических механизмов раньше, чем формируются стойкие ультразвуковые или МРТ-признаки.

Neuron-specific enolase (NSE), protein S100B и brain-derived neurotrophic factor (BDNF) имеют особое значение среди множества изучаемых маркеров. Эти показатели отражают разные биологические уровни процесса. NSE относится к нейрональным цитозольным ферментам и повышается при повреждении нейронов. S100B преимущественно связан с астроцитарной и глиальной реакцией и может отражать повреждение белого вещества и проницаемость

гематоэнцефалического барьера. BDNF, напротив, является нейротрофином, участвующим в выживании нейронов, созревании синапсов и нейропластичности; его снижение может указывать не столько на сам факт повреждения, сколько на недостаточность защитно-восстановительных механизмов и незрелость мозга.

Поражение ЦНС у недоношенных детей как мишень раннего прогноза. Причины поражения мозга у недоношенных связаны с анатомо-функциональной незрелостью сосудов герминативного матрикса, незрелостью ауторегуляции мозгового кровотока, высокой чувствительностью преолигодендроцитов к гипоксии и воспалению, а также уязвимостью гематоэнцефалического барьера. Внутривентрикулярное кровоизлияние развивается преимущественно в первые дни жизни и связано с колебаниями венозного давления, нестабильностью гемодинамики, нарушением свертывания, дыхательной недостаточностью и инфекционно-воспалительными факторами [5]. Белое вещество особенно чувствительно к ишемии и оксидативному стрессу; диффузное повреждение может не иметь яркой кистозной картины, но сопровождаться нарушением миелинизации и последующей задержкой развития [4]. Сывороточные биомаркеры теоретически могут заполнить диагностический промежуток между клиническим событием и визуализируемым структурным повреждением. Однако их интерпретация у недоношенных принципиально сложнее, чем у взрослых: концентрации зависят от гестационного возраста, дня жизни, типа образца, метода анализа, гемолиза, сепсиса, гипоксии, дыхательной поддержки, почечной функции и сопутствующих осложнений. Brooks и соавт. показали, что даже у новорожденных без признаков повреждения мозга уровни ряда сывороточных маркеров существенно зависят от гестационного и постнатального возраста [8].

NSE как маркер нейронального повреждения. NSE представляет собой гамма-изоформу энolahзы, преимущественно локализованную в нейронах и нейроэндокринных клетках. При повреждении клеточных мембран, некрозе, апоптозе и повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера NSE попадает в цереброспинальную жидкость и системный кровоток. Для недоношенных это важно, поскольку перивентрикулярная зона, герминативный матрикс и незрелое белое вещество подвержены ишемическому, геморрагическому и воспалительному повреждению. Повышение NSE можно рассматривать как сигнал о нейронально-аксональном повреждении, но не как указание на конкретный морфологический тип поражения. Авторы Douglas-Escobar и Weiss подчеркивают, что NSE является одним из наиболее изучаемых потенциальных маркеров повреждения мозга у недоношенных, однако результаты ранних исследований были неоднородными из-за различий в сроках забора крови, методах лабораторного определения, конечных точках и клинических популяциях [11]. В исследовании

Metallinou и соавт. у недоношенных <34 недель, у которых впоследствии развивались ВЖК или ПВЛ, сывороточный NSE оценивался в первые трое суток жизни. Авторы показали, что наибольшее прогностическое значение имело определение NSE на 3-й день, особенно для тяжелого ВЖК [15].

По данным Vanjas и соавт. в исследованиях 2026 года, где в проспективную одноцентровую когорту были включены 55 недоношенных детей <37 недель количество NSE измеренный на 48-96-й час жизни, был значительно выше у детей с патологическими данными нейросонографии по сравнению с детьми с нормальной картиной; медианы которых составили 78,9 и 39,1 мкг/л соответственно. Для выявления ультразвуково подтвержденного поражения мозга площадь под ROC-кривой составила 0,911; при исследовательском пороге 43,2 мкг/л чувствительность была 91,4%, специфичность 85,0%. [6]. Практическая интерпретация NSE должна быть динамической. Изолированное однократное повышение может отражать не только повреждение ЦНС, но и гемолиз образца, системную гипоксию, инфекцию, тяжелое общее состояние или особенности лабораторного метода. Значимым является сочетание высокого уровня NSE в первые 72-96 часов жизни с факторами риска, патологической нейросонографией, ухудшением неврологического статуса или нарастанием изменений при повторном исследовании. В текущем состоянии доказательности NSE можно рассматривать как перспективный дополнительный маркер ранней стратификации риска, особенно при подозрении на ВЖК/ПВЛ, но не как самостоятельный диагностический критерий [1,14].

S100B как маркер глиального повреждения и нарушения барьера. S100B - кальций-связывающий белок, экспрессируемый преимущественно астроцитами, клетками глии и в меньшей степени внекраниальными тканями. В физиологических концентрациях S100B участвует в регуляции роста нейритов, глиально-нейронального взаимодействия и восстановления тканей. При повреждении мозга, активации астроцитов и нарушении гематоэнцефалического барьера его уровень в крови и других биологических жидкостях может повышаться. У недоношенных S100B представляет особый интерес как маркер глиальной реакции и повреждения белого вещества, где центральную роль играют незрелые олигодендроциты и астроцитарно-микроглиальная активация. В проспективном исследовании методом «случай–контроль», Metallinou и соавт. изучались сывороточные уровни S100B в первые трое суток жизни у недоношенных <34 недель, у которых позднее диагностировали поражение мозга в виде ВЖК или ПВЛ. У детей с поражением ЦНС концентрации S100B были значительно выше на протяжении первых трех дней. Наиболее информативным оказался уровень S100B в первый день жизни: порог 10,51 нг/мл показал чувствительность 100% и специфичность

93,9% для прогноза неблагоприятного неонатального исхода, включая смерть или ВЖК II-IV степени [15,16]. Эти данные делают S100B одним из наиболее сильных кандидатов среди ранних маркеров повреждения мозга у недоношенных. Вместе с тем S100B имеет существенные ограничения. Во-первых, у новорожденных исходные уровни выше, чем у взрослых, что может отражать незрелость гематоэнцефалического барьера и интенсивный метаболизм развивающейся глии. Во-вторых, концентрация зависит от гестационного возраста, способа забора образца, дня жизни, почечной экскреции, состояния плаценты и системного воспаления. Поэтому S100B следует интерпретировать в контексте конкретного метода анализа и клинической картины. Биологически S100B может быть особенно полезен для выявления ранней глиальной реакции до формирования стойких структурных изменений. Однако клиническое решение о прогнозе должно учитывать сочетание признаков: степень недоношенности, ацидоз, потребность в интенсивной респираторной поддержке, гемодинамическую нестабильность, сепсис, данные нейросонографии в первые 3-7 дней и динамику состояния. На сегодняшний день S100B можно рассматривать как перспективный ранний индикатор риска тяжелого поражения ЦНС.

BDNF как маркер нейротрофической зрелости и восстановительного потенциала. BDNF - один из ключевых нейротрофинов, участвующих в выживании нейронов, дифференцировке, формировании синапсов, пластичности коры, регуляции апоптоза и постнатальном созревании нервной системы. В отличие от NSE и S100B, BDNF не является прямым маркером клеточного разрушения. Его клиническая ценность у недоношенных связана с тем что, низкие уровни могут отражать меньшую степень нейрональной зрелости, сниженный нейропротективный резерв. Работа Chouthai и соавт. показала, что уровни BDNF в пуповинной крови возрастают с увеличением гестационного возраста: у детей 24-28 недель они были ниже, чем у детей 29-35 недель и доношенных новорожденных. В этой же работе у младенцев с тяжелым внутрижелудочковым кровоизлиянием уровни BDNF в пуповинной крови были ниже, чем у новорожденных без такого осложнения [10]. Эти данные поддерживают представление о BDNF как маркере нейрональной зрелости и потенциальной устойчивости мозга к повреждению. Rao и соавт. изучали BDNF у детей <32 недель гестационного возраста и рассматривали его связь с антенатальными факторами и постнатальными исходами [18]. В более крупной популяционной работе Ghassabian и соавт. общий анализ не выявил устойчивой связи неонатального BDNF с нарушениями развития у всех детей, однако при стратификации по недоношенности более высокий BDNF у детей, рожденных до 37 недель [20]. Это указывает, что прогностическая роль BDNF может проявляться именно в уязвимой группе недоношен-

ных, а не в общей популяции новорожденных.

Работа Simpson и соавт. показала, что концентрации сывороточного BDNF при рождении положительно связаны с гестационным возрастом, а более низкие уровни у недоношенных ассоциировались с более высоким риском бронхолегочной дисплазии и большей потребностью в респираторной поддержке. При этом связь BDNF с отдаленными нейроразвитийными исходами в этой когорте была менее убедительной, чем связь с респираторными исходами [20]. Это доказывает двойственную природу BDNF: он может отражать общую биологическую зрелость и системную уязвимость недоношенного ребенка, но не всегда прямо прогнозирует конкретное структурное поражение ЦНС.

Дополнительные данные получены в исследованиях доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Massaro и соавт. показали, что в группе новорожденных с ГИЭ более низкий BDNF на 5-й день жизни был связан с худшими исходами развития к 1 году, тогда как ранние повышения ряда маркеров повреждения, включая S100B и другие белки, лучше отражали тяжесть поражения [13]. Хотя эти данные не могут прямо переноситься на недоношенных, они подтверждают что, BDNF являются маркером восстановления и нейропластичности, а не только повреждения.

Сравнительная характеристика трех маркеров. С патогенетической точки зрения наиболее обоснованным является не изолированное использование одного маркера, а модель совместного изучения. NSE указывает на нейронально-аксональное повреждение, S100B - на глиальную реакцию и повреждение белого вещества, BDNF - на нейротрофическую зрелость и восстановительный потенциал. Такое сочетание может лучше отражать реальную природу энцефалопатии недоношенности, где одновременно присутствуют ишемия, кровоизлияние, воспаление, оксидативный стресс и нарушение созревания мозга [17].

Практически это может быть представлено как трехуровневая оценка. Первый уровень - клинический риск: гестационный возраст <32 недель, экстремально низкая масса тела, антенатальная инфекция или хориоамнионит, тяжелая дыхательная недостаточность, гипотензия, ацидоз, сепсис, необходимость вазопрессоров, выраженные колебания газового состава крови. Второй уровень - ранняя визуализация: нейросонография в первые 3-7 дней жизни с повторением по клиническим показаниям, а при возможности МРТ в сроке, эквивалентном доношенному. Третий уровень - биомаркерная динамика: NSE и S100B в первые 24-96 часов, BDNF как показатель зрелости и восстановления, обязательно с учетом гестационного возраста, дня жизни и метода анализа. Высокий NSE на 3-й день жизни при патологической нейросонографии усиливает подозрение на клинически значимое повреждение. Высокий S100B в первые

сутки у ребенка <34 недель может рассматриваться как сигнал высокого риска тяжелого ВЖК или неблагоприятного раннего исхода. Низкий BDNF у крайне

недоношенного ребенка не доказывает повреждение, но может выделять группу, требующую особенно внимательного нейронаблюдения.

Маркер	Основной биологический смысл	Что может отражать у недоношенных	Наиболее сильные данные	Практическая интерпретация	Главные ограничения
NSE	Нейрональный цитозольный фермент	Острое нейрональное и аксональное повреждение; повышение при ВЖК, ПВЛ, гипоксии и нарушении барьера	Metallinou 2024; Banjac 2026: связь с патологической нейросонографией, высокая AUC в одноцентровых когортах	Перспективен как ранний дополнительный маркер на 3-й день жизни, особенно при подозрении на ВЖК/ПВЛ	Гемолиз, разные методы анализа, зависимость от гестационного возраста, отсутствие универсальных порогов
S100B	Астроцитарно-глиальный кальций-связывающий белок	Глиальная активация, повреждение белого вещества, проницаемость гематоэнцефалического барьера	Metallinou 2020: высокий S100B в первые 3 дня у недоношенных с ВЖК/ПВЛ; день 1 наиболее информативен	Может быть ранним индикатором риска тяжелого ВЖК и неблагоприятного исхода при динамическом наблюдении	Высокий физиологический уровень у новорожденных, внекраниальные источники, влияние почечной функции и воспаления
BDNF	Нейротрофин развития, созревания и пластичности	Нейротрофическая зрелость, защитно-восстановительный резерв, риск нарушения нейроразвития	Chouthai 2003; Rao 2009; Ghassabian 2017; Simpson 2019: связь с гестационным возрастом и отдельными исходами	Лучше рассматривать как маркер зрелости и восстановления, а не как прямой тест на структурное повреждение	Неоднородные результаты, зависимость от материнских и перинатальных факторов, слабая стандартизация

Практические выводы для неонатологии

- NSE является наиболее прямым из трех рассматриваемых маркеров нейронального повреждения; его наибольшая практическая ценность ожидается при измерении в первые 48-96 часов жизни и сопоставлении с данными нейросонографии.

- S100B отражает преимущественно глиальную реакцию и повреждение белого вещества; высокий уровень в первые сутки у недоношенных может быть ранним сигналом риска тяжелого ВЖК или ПВЛ, но нуждается в лабораторной стандартизации [19].

- BDNF следует рассматривать как маркер нейротрофической зрелости и восстановительного потенциала; низкие уровни могут выделять группу риска неблагоприятного нейроразвития, но не являются самостоятельным тестом на структурное поражение ЦНС.

- Наиболее рациональна комбинированная модель: клинические факторы риска плюс нейросонография плюс динамика NSE/S100B и оценка BDNF с учетом гестационного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

BDNF, NSE и S100B представляют три взаимодополняющих направления ранней биомаркерной оценки поражения ЦНС у недоношенных детей. NSE преимущественно отражает нейронально-аксональное повреждение и в современных исследованиях демонстрирует перспективную связь с ультразвуково выявляемыми ВЖК и ПВЛ. S100B является значимым показателем среди ранних маркеров глиального повреждения и неблагоприятного раннего исхода, особенно при оценке в первые сутки жизни. BDNF имеет иной смысл: он характеризует нейротрофиче-

скую зрелость и восстановительный потенциал, поэтому может быть полезен для прогноза нейроразвития, но менее пригоден как прямой маркер острого структурного повреждения [17].

Научно обоснованный подход требует отказа от чрезмерно упрощенной интерпретации: один биомаркер не способен заменить клиническую оценку, нейросонографию, МРТ и динамическое наблюдение. Перспектива заключается в создании валидированных мультимаркерных моделей, где BDNF, NSE и S100B используются с учетом гестационного возраста, дня жизни, лабораторной платформы и конкретного типа поражения мозга. На данном этапе эти маркеры следует рассматривать как многообещающие инструменты ранней стратификации риска и научного сопровождения неонатальной помощи, а не как полностью готовые самостоятельные клинические тесты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитина Е.А., Новиков В.А. Роль нейронспецифической енолазы в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 5, С. 29-33
2. Скрипченко Н.В., Широкова А.С. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение // Нейрохирургия и неврология детского возраста.
3. Agut T, Alarcon A, Cabanas F, Bartocci M, Martinez-Biarge M, Horsch S, et al. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. *Pediatr Res.*

- 2020;87(Suppl 1):37-49. doi:10.1038/s41390-020-0781-1. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):110-124. doi:10.1016/S1474-4422(08)70294-1
4. Back SA. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2017;134(3):331-349. doi:10.1007/s00401-017-1718-6.
5. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010;67(1):1-8. doi:10.1203/PDR. 0b013e3181c1b176.
6. Banjac B, Martinovic M, Jaksic M, Perovic M, Banjac L. Diagnostic performance of serum neuron-specific enolase for cranial ultrasound-detected brain injury in preterm neonates. *Transl Pediatr.* 2026;15(2):32. doi:10.21037/tp-2025-aw-795
7. Bersani I, Pluchinotta F, Dotta A, Savarese I, Campi F, Auriti C, et al. Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(4):471-486.
8. Brooks S, Friedes BD, Northington FJ, Graham EM, Tekes A, Burton VJ, et al. Serum brain injury biomarkers are gestationally and post-natally regulated in non-brain injured neonates. *Pediatr Res.* 2023;93(7):1943-1954. doi:10.1038/s41390-021-01906-8.
9. Chalak LF, Sanchez PJ, Adams-Huet B, Laptook AR, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr.* 2014;164(3):468-474.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.10.067.
10. Chouthai NS, Sampers J, Desai N, Smith GM. Changes in Neurotrophin Levels in Umbilical Cord Blood From Infants With Different Gestational Ages and Clinical Conditions. *Pediatr Res.* 2003;53(6):965-969. doi:10.1203/01.PDR.0000061588.39652.26.
11. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of brain injury in the premature infant. *Front Neurol.* 2013;3:185. doi:10.3389/fneur.2012.00185.
12. Ghassabian A, Sundaram R, Chahal N, McLain AC, Bell E, Lawrence DA, Yeung EH. Determinants of Neonatal Brain Derived Neurotrophic Factor and Association with Child Development. *Dev Psychopathol.* 2017;29(4):1499-1511. doi:10.1017/S0954579417000414.
13. . Kelen D, Andorka C, Szabo M, Alafuzoff A, Kaila K, Summanen M, et al. Serum copeptin and neuron specific enolase are markers of neonatal distress and long-term neurodevelopmental outcome. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184593. doi:10.1371/journal.pone.0184593.
14. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, et al. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2018;194:67-75.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.10.060.
15. . Metallinou D, Karampas G, Nyktari G, Iacovidou N, Lykeridou K, Rizos D. S100B as a biomarker of brain injury in premature neonates. A prospective case-control longitudinal study. *Clin Chim Acta.* 2020;510:781-786. doi:10.1016/j.cca.2020.09.013.
16. . Metallinou D, Karampas G, Pavlou ML, Louma MI, Mantzou A, Sarantaki A, et al. Serum Neuron-Specific Enolase as a Biomarker of Neonatal Brain Injury-New Perspectives for the Identification of Preterm Neonates at High Risk for Severe Intraventricular Hemorrhage. *Biomolecules.* 2024;14(4):434. doi:10.3390/biom14040434
17. Perrone S, Grassi F, Caporilli C, Boscarino G, Carbone G, Petrolini C, et al. Brain Damage in Preterm and Full-Term Neonates: Serum Biomarkers for the Early Diagnosis and Intervention. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):309. doi:10.3390/antiox12020309.
18. . Rao R, Mashburn CB, Mao J, Wadhwa N, Smith GM, Desai NS. Brain-derived neurotrophic factor in infants <32 weeks gestational age: correlation with antenatal factors and postnatal outcomes. *Pediatr Res.* 2009;65(5):548-552. doi:10.1203/PDR.0b013e31819d9ea5
19. Roka A, Azzopardi D, Bajnoczky K, Veres B, Karlsson M, Aho H, et al. Serum S100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia. *Acta Paediatr.* 2012;101(3):319-323.
20. Simpson SL, Grayson S, Peterson JH, Moore JJ, Mhanna MJ, Perez MK, Rezaee F, Piedimonte G. Serum neurotrophins at birth correlate with respiratory and neurodevelopmental outcomes of premature infants. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(3):303-312. doi:10.1002/ppul.24218.
21. da Silva FPG, da Silva FDLF, Gerber NP, Nagashima S, de Castro EM, Liberalesso VYW, et al. The Involvement of HIF-1 α and BDNF in Neonatal Hypoxic-Ischemic Insult to the Cerebral Germinal Matrix. *Int J Mol Sci.* 2026;27(11):5125. doi:10.3390/ijms27115125.
22. Zhou M, Wang S, Zhang T, Duan S, Wang H. Neurodevelopmental outcomes in preterm or low birth weight infants with germinal matrix-intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2024;95(3):625-633. doi:10.1038/s41390-023-02877-8.
23. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):110-124. doi:10.1016/S1474-4422(08)70294-1