

Оригинальная статья
@ Рождественская О.В., Кокая А.А., Беженарь В.Ф., Щелчкова Н.А., 2021
УДК: 618.3/4
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-14-20

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЛЕКУЛ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ СЕТИ BDNF И GDNF В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПЛОДА. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.В. Рождественская¹, А.А. Кокая^{1, 2}, В.Ф. Беженарь¹, Н.А. Щелчкова^{3, 4}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. В современном акушерстве существует значительное количество диагностических методов, позволяющих выявить дистресс у плода, в том числе интранатально. В то же время механизмы адаптации плода к различным стресс-факторам остаются малоизученными. **Цель нашего исследования** — дать клиническую оценку показателям мозгового и глиального нейротрофических факторов (НТФ) в пуповинной крови при воздействии на плод стресс-факторов. **Материалы и методы.** В исследование были включены 96 случаев, которые разделены на пять групп в зависимости от данных ретроспективного анализа истории родов, состояния новорожденного. После родов произведен забор проб, определен уровень НТФ BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор головного мозга), GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor, глиальный нейротрофический фактор). Произведено сопоставление уровня нейротрофинов с некоторыми факторами риска при беременности и родах. Проанализирован риск развития нарушения функционального состояния плода в родах в группе 1 не установлена, в группе 2 — 18,8%, в группе 3 — 29,2%, в группе 4 — 35,3%, в группе 5 — 77,8% (p=0,001). Частота нарушения функционального состояния плода в родах в группе 1 и 2 не установлена, в группе 3 — 4,2%, в группе 4 — 17,6%, в группе 5 — 77,8% (p<0,001). **Обсуждение.** Полученные данные клинического исследования указывают на существование тесной взаимосвязи уровня нейротрофических факторов и реализацию фетальных компенсаторно-приспособительных возможностей плода при наличии факторов развития гипоксии в родах. **Заключение.** Установлено участие молекул BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза у плода при интранатальном воздействии стресс-факторов. Высокие уровни BDNF и GDNF обеспечивают защиту плода, являясь частью эндогенной системы компенсаторных механизмов в регуляции гомеостаза у плода.

Ключевые слова: BDNF, GDNF, гипоксия плода, нейропротективный эффект в родах.

Цитирование: Значение показателей молекул внеклеточной регуляции нейрональной сети BDNF и GDNF в пуповинной крови плода. Клиническое исследование / О. В. Рождественская, А. А. Кокая, В. Ф. Беженарь, Н. А. Щелчкова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 14-20. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-14-20.

Cite as: Value of BDNF and GDNF extracellular regulatory molecules in fetal umbilical cord blood. Clinical study / O. V. Rozhdestvenskaya, A. A. Kokaya, V. F. Bezhenar, N. A. Shelchkova // Ural medical journal. – 2021. Vol. 20 (3). – P. 14-20. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-14-20.

Рукопись поступила: 14.04.2021. Принята в печать: 24.06.2021

VALUE OF BDNF AND GDNF EXTRACELLULAR REGULATORY MOLECULES IN FETAL UMBILICAL CORD BLOOD. CLINICAL STUDYO.V. Rozhdestvenskaya¹, A.A. Kokaya^{1, 2}, V.F. Bezhenar¹, N.A. Shelchkova^{3, 4}¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation² Maternity hospital #16, St. Petersburg, Russian Federation³ National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation⁴ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Introduction. In modern obstetrics, there are a significant number of diagnostic methods to detect fetal distress, including intrapartum. At the same time, the mechanisms of fetal adaptation to various stressors remain poorly understood. The aim of our study was to provide a clinical assessment of brain and glial neurotrophic factors (NTF) in umbilical cord blood when the fetus is exposed to stressors. **Materials and methods.** The study included 96 cases, which were divided into five groups depending on the data of retrospective analysis of the history of childbirth, the condition of the newborn. After delivery samples were taken, the level of BDNF (brain-derived neurotrophic factor), GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor). **Results.** The mean NTF level of BDNF in group 1 was 970.3 (60.9) ng/mL, in group 2 was 1499.8 (72.12) ng/mL, in group 3 was 1243.5 (67.49) ng/mL, in group 4 was 1245.5(80.8) ng/mL, in group 5 was 573.5(43.9) ng/mL ($p<0.001$). Mean GDNF NTF level in group 1 was 35 pg/mL, in group 2 was 41.3 pg/mL, in group 3 was 311.00 pg/mL, in group 4 was 80.00 pg/mL, and in group 5 was 35.6 pg/mL, ($p<0.001$). The incidence of fetal functional impairment in labor was not established in group 1, group 2 was 18.8%, group 3 was 29.2%, group 4 was 35.3%, and group 5 was 77.8% ($p=0.001$). The incidence of impaired fetal functional status in labor was not established in groups 1 and 2, in group 3, 4.2%, in group 4, 17.6%, and in group 5, 77.8% ($p<0.001$). **Discussion.** Clinical study data indicate the existence of a close relationship between the level of neurotrophic factors and the realization of fetal compensatory-adaptive capabilities in the presence of fetal hypoxia development factors in labor. **Conclusion.** The participation of BDNF and GDNF molecules in the regulation of fetal homeostasis under intrapartum exposure to stressors has been established. High levels of BDNF and GDNF provide fetal protection as part of an endogenous system of compensatory mechanisms in the regulation of fetal homeostasis.

Keywords: BDNF, GDNF, fetal hypoxia, neuroprotective effect in labor.

ВВЕДЕНИЕ

Фетальная гипоксия — один из наиболее волнующих и дискуссионных вопросов современного перинатального акушерства. Из года в год процент родов, осложненных гипоксией плода, остается неизменным — 10-10,5% случаев. При этом показатель младенческой смертности в России колеблется на уровне 4,4-4,7‰ в 2019-2020 гг. [1]. Вопреки большому количеству рутинных методов, позволяющих выявить наличие нарушения функционального состояния плода, оценить компенсаторные возможности плода в клинической практике, на сегодняшний день пока нет. При воздействии гипоксии интранатально происходит повреждение центральной нервной системы плода [2], в связи с чем вызывают интерес исследования нейробиологов *in vitro* и *in vivo* о роли нейротрофинов в регуляции гомеостаза нейрональной сети [3–7]. Одними из наиболее изученных представителей семейства нейротрофинов стали молекулы BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор головного мозга) и GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor, глиальный нейротрофический фактор). Они имеют колоссальное значение в жизнеспособности, росте, развитии нейронов, обеспечивая пластичность нейрональной сети [8, 9]. В то же время обнаружение этих нейротрофинов в сыворотке крови плода свидетельствует об альтерации его нервной системы и может указывать на перенесенную гипоксию. С другой стороны, учитывая высокую нейропротекторный потенциал данных белков, можно рассматривать BDNF и GDNF как маркеры компенса-

торно-приспособительных возможностей плода в ответ на воздействие стресс-фактора. Таким образом, в нашем исследовании мы хотим дать клиническую оценку показателям мозгового и глиального факторов в сыворотке пуповинной крови при воздействии на плод стресс-факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное обсервационное клиническое исследование по типу «случай-контроль» было выполнено на базах ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Института биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского и ФГБОУ ВО ЦНИЛ «ПИМУ» Минздрава России. В нем принимали участие родильницы ($n=96$) и их новорожденные дети, наблюдаемые в клинике акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Критерии включения: в исследование вошли родильницы старше 18 лет, родоразрешенные при сроке беременности от 24 недель, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием невключения стало отсутствие согласия на участие в исследовании.

Было проведено определение уровня нейротрофических факторов (BDNF, GDNF) методами ИФА в сыворотке пуповинной крови, а также сопоставление полученных результатов с ретроспективным анализом историй родов и рутинными методами диагностики состояния плода.

Пробы отбирались из сосудов пуповины после ее пересечения, непосредственно после рождения плода, до выделения последа. Цельная кровь цен-

трифугировалась, отделялась плазма, 3 мл плазмы каждого образца помещались в 2 пробирки по 1,5 мл и замораживались при температуре минус 20-22°C. В термоконтейнере ТМ-35 с сухим льдом осуществлялась транспортировка в лабораторию, в которой после размораживания были выполнены анализы установления уровня BDNF, GDNF методом ИФА с использованием коммерческих наборов BDNF DY248 (R&D System, США) и GDNF DY212 (R&D System, США).

Все обследованные пациентки были ретроспективно разделены на 5 групп в зависимости от данных ретроспективного анализа истории родов, состояния новорожденного, течения периода адаптации.

Группа 1 (n=14) — группа наименьшего риска развития гипоксии плода в родах и асфиксии новорожденного. Деление на группы произведено в зависимости от наличия анамнестических факторов риска развития гипоксии плода во время беременности и/или в родах, исхода для плода и уровня нейротрофических факторов и отражают компенсаторные возможности новорожденного в ответ на воздействие любого возможного стресс-фактора. Факторы риска гипоксии по данным анамнеза у пациенток отсутствовали, исход родов для плода был благоприятный в 100% случаев: оценка по Апгар при рождении — 8/9 (на 1 и 5-й минутах жизни новорожденного) баллов, благополучное течение периода адаптации.

Группа 2 (n = 32) — группа низкого риска развития гипоксии плода в родах и асфиксии новорожденного. В данной группе у пациенток имелись изолированные факторы риска развития гипоксии плода в родах (гестационный сахарный диабет, анемия, аномалии родовой деятельности, фетоплацентарная недостаточность, мекониальное окрашивание околоплодных вод, аномалии развития или коллизии пуповины, длительный безводный период, экстрагенитальные заболевания). Несмотря на это в 84,4% случаев наблюдали благоприятный исход родов: оценка по Апгар при рождении — 8/9 баллов (на 1 и 5-й минутах жизни новорожденного), благополучное течение периода адаптации.

Группа 3 (n = 24) — группа умеренного риска развития гипоксии плода и асфиксии новорожденного. В этой группе у пациенток чаще наблюдалось сочетание нескольких факторов развития гипоксии по данным анамнеза (гестационный сахарный диабет, анемия, аномалии родовой деятельности, фетоплацентарная недостаточность, мекониальное окрашивание околоплодных вод, аномалии или коллизии пуповины, длительный безводный период, экстрагенитальные заболевания). Однако несмотря на наличие нескольких факторов развития гипоксии плода в родах исход родов в 70,8% случаев был для плода благоприятный: оценка по Апгар при рождении — 8/9 баллов (на 1 и 5-й минутах жизни новорожденного) и благополучное течение периода адаптации.

Группа 4 (n = 17) — группа высокого риска развития гипоксии плода и асфиксии новорожденного. В эту группу были отнесены пациентки, имеющие значительные факторы развития гипоксии плода в родах (сочетание нескольких вышеуказанных факторов, пациентки с преждевременными родами и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты). В данной группе отмечали неблагоприятный исход родов для плода в 35,3% случаев: Апгар при рождении или на 5 ми-

нутах жизни новорожденного — менее 7 баллов и осложнения течения периода адаптации.

Группа 5 (n = 9) — группа наибольшего риска развития гипоксии плода в родах и асфиксии новорожденного (анамнестически несколько значимых факторов развития гипоксии плода в родах). К этой группе были отнесены пациентки, у которых имелось сочетание нескольких вышеуказанных факторов, пациентки с преждевременными родами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, преэклампсией тяжелой степени. Неблагоприятный исход родов для плода в этой группе наблюдали в 77,8% случаев (Апгар при рождении или на 5-й минуте жизни новорожденного — менее 7 баллов, осложнения течения периода адаптации новорожденного).

Средний возраст пациенток, вошедших в исследование, составил 30,9±5,1 года, рост — 165,9±5,7 см², средний ИМТ до беременности составил 23,9±4,9 кг/м². Группы были сопоставимы по возрасту, росту, ИМТ до беременности и во время родоразрешения, частоте встречаемости экстрагенитальных заболеваний у родильниц, а также по весу и росту новорожденных (p>0,05).

Статистический анализ результатов был произведен с использованием пакета SPSS 20. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, показателей эксцесса и асимметрии. Показатели были выражены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), при условии нормального распределения данных. При распределении признаков, отличающихся от нормального распределения данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q₁;Q₃). Для непрерывных переменных различия между группами оценивали с помощью непарного теста t-Стьюдента и ANOVA с апостериорными сравнениями групп по методу Геймса-Хауэлла. При ненормальном распределении данных были использованы U-тест Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса, для апостериорных сравнений был использован метод Данна. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности был использован критерий χ². Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование уровня BDNF и GDNF показало статистически значимые различия в анализируемых группах (табл. 1, 2). Уровни BDNF и GDNF указывали на зависимость в развитии гипоксии плода в родах и асфиксии новорожденного в разной степени выраженности в исследуемых группах и реализацию компенсаторных механизмов у плода при наличии стресс факторов (табл. 1, 2, 3; рис. 1).

В группе 1 уровень BDNF составил 970,3±60,9 нг/мл, а уровень GDNF — 35 (30,40;42,90) пг/мл. В этой группе анамнестически отсутствовали факторы риска развития гипоксии, и в 100% случаев исход родов для плода был благоприятным, что позволяет нам отнести полученные значения факторов BDNF и GDNF к базальным.

В группе 2 уровень BDNF составил 1499,8±72,12 нг/мл. При сравнении с базальным уровнем исследуемых нейротрофинов различия были статистически значимы (p < 0,001) (табл. 1). При этом

уровень GDNF оставался сопоставимым с базальным уровнем — 41,3 (35,25;44,6) пг/мл (табл. 2). В данной группе присутствовали изолированные факторы риска развития гипоксии плода в родах, а исход родов для плода был благоприятным в 84,4% случаев. Полагаем, что благоприятный исход родов в подавляющем большинстве случаев при реализации факторов гипоксии связан с увеличением уровня BDNF.

В группе 3 уровень BDNF составил 1243,5±67,49 нг/мл, а уровень GDNF — 311,00 (161,6;490,00) пг/мл. Различия носят статистически значимый характер по сравнению с 1 группой (p<0,001) (табл. 1, 2). Уровень глиального нейротрофического фактора достиг максимальных значений в анализируемой выборке, что связано с реализацией нескольких факторов риска развития гипоксии и указывает на повреждения нейронов в неблагоприятных для плода условиях. Исход для плода в данной группе, несмотря на присутствие нескольких значимых факторов риска развития гипоксии плода, оставался благоприятным более чем 70,8% случаев, что отражает нейропротективный эффект исследуемых факторов, и в большей степени — GDNF.

В группе 4 уровень BDNF составил 1245,5±80,8 нг/мл, а уровень GDNF — 80,00 (63,60;85,30) пг/мл (табл. 1, 2). Уровень BDNF по сравнению с группой 1 был несколько выше, но остается на базовом уровне (p>0,05), что может быть связано как с небольшим количеством наблюдений, так и с адекватной реализацией компенсаторно-приспособленных механизмов у плода при наличии стресс факторов (табл. 1). Однако отмечается статистически значимое снижение уровня GDNF по сравнению с группой 3 (p <0,001), а при сравнении с группой 1 его уровень остается существенно выше (p=0,001) (табл. 2). Это позволяет предположить, что именно уровень GDNF в большей степени влияет на прогноз исхода родов для плода при реализации нескольких значительных факторов гипоксии. Так, в группе 4 неблагоприятный исход родов для плода достигал 35,3% случаев, а в группе 3, где уровень GDNF был значительно выше, неблагоприятный исход родов составил 29,2% случаев (рис. 1).

В группе 5 уровень BDNF составил 573,5±43,9 нг/мл, а уровень GDNF — 35,6 (32,70;40,70) пг/мл. Уровень BDNF имел статистически значимое снижение по сравнению со всеми группами (p <0,001), а GDNF оставался на уровне базальных значений. Обращает на себя внимание увеличение неблагоприятного исхода родов в данной группе до 77,8% случаев (табл. 1, 2; рис. 1).

Таблица 1
Сравнение уровня BDNF в зависимости от принадлежности к группе риска развития гипоксии плода и асфиксии новорожденного

Группа	Кол-во пациенток	Уровень BDNF, нг/мл		p
		M(SD)	95% ДИ	
1	14	970,3(60,9)	838,8-1101,8	p<0,001
2	32	1499,8(72,12)*	1352,7-1646,9	
3	24	1243,5(67,49)*	1103,9-1383,2	p ₁₋₂ <0,001
4	17	1245,5(80,8)	1074,2-1416,8	p ₁₋₃ =0,037
5	9	573,5(43,9)*	435,7-711,4	p ₁₋₅ =0,001

Примечание: * — статистически значимые различия, p<0,05 (критерий Геймса-Хауэлла).

Исходя из полученных данных, мы полагаем, что низкий уровень нейротрофических факторов не обеспечивает должную реализацию компенсаторных механизмов у плода к гипоксии при имеющихся стресс-факторах. В свою очередь базальный уровень нейротрофических факторов при нормальном течении беременности и родов и повышенный при реализации стресс-фактор участвуют в обеспечении благоприятного исхода родов для плода.

Таблица 2
Сравнение уровня GDNF в зависимости от принадлежности к группе риска развития гипоксии плода и асфиксии новорожденного

Группа	Кол-во пациенток	Уровень BDNF, нг/мл		p
		M(SD)	95% ДИ	
1	14	35,0	30,4;42,9	p <0,001
2	32	41,3	35,3;44,6	
3	24	311,0*	161,6;490,0	P ₅₋₃ =0,006 P ₅₋₄ =0,001 P ₁₋₄ =0,001
4	17	80,0*	63,6;85,3	P ₁₋₃ <0,001
5	9	35,6*	32,7;40,7	P ₃₋₄ =0,001

Примечание: * — статистически значимые различия, p<0,05 (критерий Краскелла-Уоллиса, метод Дана).

В результате проведенного исследования мы проанализировали риск развития нарушения функционального состояния плода и асфиксии в родах для плода на основании уровня нейротрофических факторов (рис.).

В группе наименьшего риска развития гипоксии плода в родах (группа 1), где уровень GDNF и BDNF был принят за базальный, риск нарушения функционального состояния плода в родах и риск развития асфиксии не был установлен (рис.).

В группе низкого риска развития гипоксии плода в родах (группа 2) наблюдали изолированное умеренное увеличение уровня BDNF, при этом риск развития асфиксии не установлен, однако выявлен риск нарушения функционального состояния плода, который наблюдали в 6 (18,8%) случаях (рис.).

В группе умеренного риска развития гипоксии плода в родах (группа 3) происходит увеличение уровней обоих НТФ по сравнению с базальным, что говорит о высоком повреждающем действии гипоксии и гибели большого количества нейронов, на что указывает выраженная экспрессия GDNF. При этом риск нарушения функционального состояния плода был отмечен в 7 (29,2%) случаях, а риск развития асфиксии составил всего 1 случай (4,2%) (рис.).

В группе высокого риска развития гипоксии плода в родах (группа 4) отмечено умеренное увеличение уровня обоих факторов роста и значительное снижение уровня GDNF по сравнению с 3 группой (табл. 2). В этом случае риск нарушения функционального состояния плода в родах выявлен в 6 (35,3%) случаях, а риск развития асфиксии плода в родах составил 3 случая (17,6%) (рис.).

В группе крайне высокого риска развития гипоксии плода в родах (группа 5) происходит снижение уровня BDNF ниже базального уровня в 2 раза, а уровень GDNF остается базальным. В этом случае риск развития осложнений для плода в родах выявлен в 7 случаях (77,8%) (рис.).

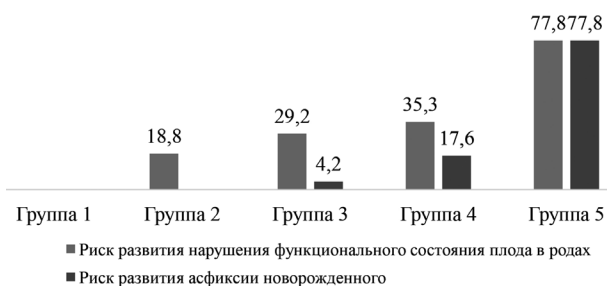


Рис. 1. Частота выявления нарушения функционального состояния плода в родах и асфиксии новорожденного на основании уровня нейротрофических факторов, % (* — в категории «риск развития нарушений функционального состояния плода в родах», различия статистически значимы; $p < 0,001$ при сравнении с группой 1 — анализ риска развития нарушения функционального состояния плода в родах; критерий χ^2 ; ** — в категории «риск развития асфиксии новорожденного», различия статистически значимы; $p = 0,001$ при сравнении с группой 1 — анализ риска развития асфиксии новорожденного; критерий χ^2)

Было проведено сопоставление уровня нейротрофинов BDNF и GDNF с некоторыми факторами риска развития гипоксии, полом плода и исходом для новорожденного (табл. 3). Уровень BDNF был выше при изменении цвета околоплодных вод ($p = 0,015$), наличии фетоплацентарной недостаточности (подтвержденной при патоморфологическом исследовании) ($p = 0,036$), а также при рождении плода женского пола ($p = 0,016$), что согласуется с данными литературы [10, 11]. При наличии преэклампсии уровень BDNF статистически значимо снижался ($p = 0,048$). Уровень GDNF был значимо выше при наличии патологических типов КТГ ($p = 0,04$), хронической фетоплацентарной недостаточности в анамнезе ($p = 0,04$). Отмечено, что при отхождении мекония в околоплодные воды его уровень статистически значимо снижался.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведенного клинического исследования показана вероятная роль молекул BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза у плода интранатально. Полагаем, что при нормальном течении беременности и родов, отсутствии факторов развития гипоксии плода продуцируется базальное количество нейротрофических факторов, за счет которых частично обеспечиваются адекватные компенсаторные механизмы адаптации плода к акту родов, что генетически обусловлено [6].

При реализации стресс-факторов в родах (гипоксемия и гипоксия плода, развивающаяся вследствие акта родов: увеличение внутриматочного давления, сдавление головки плода, а также при реализации указанных в анализируемых группах факторов риска развития гипоксии плода в родах) происходит активация эндогенной системы компенсаторных механизмов у плода. В ответ на гибель нейронов плода через эндоканнабиондную систему активируется продукция BDNF и в большей степени GDNF, так как инициируется пролиферация глии на месте погибших нейронов. Оба фактора, и в большей степени GDNF, обладают выраженным антигипоксическим и нейротропным эффектом и оказывают существенное влияние на функциональное состояние нейрональной сети [6, 13]. В ответ на успешную регуляцию гомеостаза мы наблюдали повышение продукции BDNF и GDNF в исследуемых группах, что, возможно, обеспечивало благоприятный исход родов для плода вне зависимости от степени реализации стресс-факторов. При нарушении регуляции гомеостаза у плода или истощении компенсаторных механизмов мы наблюдали выработку BDNF значительно ниже базального уровня, что не обеспечивало благоприятный исход родов для плода вне зависимости от степени реализации стресс-факторов. Полученные данные клинического исследования указывают на существование тесной взаимосвязи уровня нейротрофических

Зависимость уровня BDNF и GDNF от осложнений течения родов, исхода родов и пола плода

Таблица 3

Показатель	Уровень экспрессии BDNF, нг/мл				p
	Наличие фактора		Отсутствие фактора		
	M (SD)	95% ДИ	M (SD)	95% ДИ	
Изменение цвета околоплодных вод	1326,8 (443,9)	1215,9-1437,8	1113,1 (443,9)	979,7-1246,4	0,015*(1)
Наличие ФПН/ гипоксии плода	1320,4 (420,8)	1217,9-1467,3	1136,8 (423,0)	1021,7-1267,3	0,036*(1)
Наличие преэклампсии	892,3 (473,7)	460,7-1506,1	1248,9 (422,3)	1164,82-1345,6	0,048*(1)
Исход родов для новорожденного	1081,0 (407,5)	972,7-1298,7	1277,93 (428,3)	1170,2-1381,1	0,048*(1)
Женский пол новорожденного	1343,2 (423,6)	1212,9-1473,6	1132,1 (414,7)	1139,6-1313,7	0,016*(1)
	Уровень экспрессии GDNF, пг/мл				p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Патологический тип КТГ	81,4	49,7-259,5	42,9	35,6-85,3	0,004*(2)
Изменение цвета околоплодных вод	42,0	34,4-112,2	58,3	41,3-113,6	0,051*(2)
Наличие ФПН/ гипоксии плода	63,6	42,2-182,6	41,3	34,3-82,7	0,004*(2)

Примечание: * — $p < 0,05$, различия статистически значимы; (1) — использован t-критерий Стьюдента; (2) — использован критерий U-Манна-Уитни.

факторов и реализацию фетальных компенсаторно-приспособительных возможностей плода при наличии факторов развития гипоксии в родах. Результаты согласуются с экспериментальными и клиническими данными в литературе [13–15].

В научных работах Giannopoulou I. et al., Shen Z. et al. было высказано мнение о том, что нарушение регуляции синтеза и высвобождения нейротрофинов может привести к значительному влиянию на здоровье матери и плода [16, 17].

В экспериментальном исследовании Kodomari I et al. было доказано, что материнский BDNF достигает головного мозга плода через маточно-плацентарный барьер и может способствовать его развитию [18]. Молекула внеклеточной регуляции BDNF способствует пролиферации трофобласта, влияет на ангиогенез и регулирует развитие плаценты и плода. Изменения уровней нейротрофинов приводят к патологиям плаценты, приводящим к различным осложнениям беременности, таким как преэклампсия, задержка внутриутробного развития и преждевременные роды. Экспрессия гена BDNF в плаценте была ниже у женщин с преэклампсией, чем у женщин в группе контроля [11]. В нашем исследовании уровень BDNF в пуповинной крови при наличии преэклампсии был статистически значимо ниже, чем у пациенток без этой патологии.

На уровень GDNF могут влиять различные факторы, в том числе хронический стресс, за счет повышения уровня глюкокортикоидов, которые могут подавлять выработку и секрецию GDNF [6]. Учитывая, что родовая деятельность является стресс-фактором как для матери, так и для плода [19, 20], можно предположить, что в зависимости

от факторов риска будет меняться уровень этих нейротрофинов, частично реализуя эндогенные компенсаторно-приспособительные механизмы. В проведенном в 2004 году Федоровым Г.Н. с соавт. клиническом исследовании было показано, что у детей с минимальными мозговыми дисфункциями уровень BDNF в 1,5 раза был ниже, чем у практически здоровых детей. Эти данные хорошо согласуются с нашими выводами о важной роли нейротрофинов в регуляции компенсаторно-приспособительных механизмов у плода [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном нами исследовании установлена роль нейротрофических факторов BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза у плода при интранатальном воздействии стресс-факторов. Высокий уровень исследуемых нейротрофинов частично обеспечивает надежные компенсаторно-приспособительные механизмы адаптации плода, в то время как их низкий уровень приводит к уменьшению резервных возможностей плода и не обеспечивает устойчивости плода к факторам гипоксии в родах, благоприятному исходу родов для плода и гладкому течению периода адаптации.

Авторы благодарны Марапову Д.И., к.м.н., доценту кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранения Казанской государственной медицинской академии, главному редактору интернет-портала medstatistic.ru за помощь в понимании основ статистического анализа данных и консультативную помощь в оценке полученных результатов.

Конфликт интересов. У авторов отсутствует конфликт интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Щербакова, Е. М. Демографические итоги I полугодия 2020 года в России (часть II) // Демоскоп Weekly. – 2020. – №. 869–870.
2. Кихтенко, Е. В. Постнатальная морфология гемато-энцефалического барьера при гипоксическом повреждении // Патология. – 2012. – Т. 3, № 26. – С. 1–3.
3. Сахарнова, Т. А. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и его роль в функционировании центральной нервной системы / Т. А. Сахарнова, М. В. Ведунова, И. В. Мухина // Нейрохимия. – 2012. – Т. 4. – С. 269–277.
4. Skaper, S. D. Neurotrophic Factors: An Overview // Methods Mol. Biol. United States. – 2018. – Vol. 1727. – P. 1–17.
5. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life / T. Güneş, M. A. Öztürk, S. M. Köklü [et al.] // Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). – 2005. – Vol. 11 (94). – P. 1638–1643.
6. Попова, Н. К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга / Н. К. Попова, Т. В. Ильчибаева, В. С. Науменко // Биохимия. – 2017. – № 3 (82). – С. 449–459.
7. Адаптационная роль глиального нейротрофического фактора при ишемии головного мозга / Е. В. Митрошина, Б. Ж. Абогессимгане, М. Д. Уразов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – № 1 (9). – С. 68–76.
8. Neurotrophins and glial cell linederived neurotrophic factor in the ovary: Physiological and pathophysiological implications / H. M. Chang, H. C. Wu, Z. G. Sun [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 224–242.
9. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain / M. V. Johnston, W. H. Trescher, A. Ishida [et al.] // Pediatr. Res. – 2001. – Vol. 49, № 6. – P. 735–741.
10. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) / И. В. Острова, Н. В. Голубева, А. Н. Кузовлев, А. М. Голубев // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 70–86.
11. Levels of brain derived neurotrophic factors across gestation in women with preeclampsia / V. D'Souza, V. Patil, H. Pital [et al.] // Int. J. Dev. Neurosci. – 2014. – Vol. 37. – P. 36–40.
12. Определение концентрации нейротрофических факторов и нейрон-специфической енолазы в крови новорожденных с повреждениями центральной нервной системы как новый подход в клинической диагностике / М. В. Ведунова, К. А. Терентьева, Н. А. Щелчкова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 25–30.
13. Участие эндоканнабиноидной системы в адаптации нейрон-глиальных сетей к факторам ишемии in vitro / Е. В. Митрошина, Т. А. Мищенко, Н. В. Воронова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 66–75.
14. Роль определения мозгового нейротрофического фактора человека у детей с ММД / Г. Н. Федоров, В. Н. Григорьев, М. А. Константинова, В. Г. Федоров // Нейроиммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 429.
15. Роль мозгового и глиального нейротрофических факторов при хронической внутриутробной кислородной депривации плода / Н. А. Щелчкова, А. А. Кокая, В. Ф. Беженарь [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 25–33.
16. The roles of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in predicting treatment remission in a Chinese Han population with generalized anxiety disorder / Z. Shen, J. Zhu, Y. Yuan [et al.] // Psychiatry Res. Elsevier B.V. – 2019. – Vol. 271. – P. 319–324.
17. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins / I.

- Giannopoulou, M. A. Pagida, D. D. Briana, M. T. Panayotacopoulou // Hormones. Hormones. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 25–32.
18. Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta / I. Kodomari, E. Wada, S. Nakamura, K. Wada // Neurochem. Int. – 2009. – Vol. 54, № 2. – P. 95–98.
19. Stress during labor and delivery and early lactation performance / D. C. Chen, L. Nommsen-Rivers, K. G. Dewey, B. Lönnerdal // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 68, № 2. – P. 335–344.
20. Хазипов, Р. Н. Окситоцин и физиологическая адаптация плода во время родов / Р. Н. Хазипов, Р. А. Гиниатуллин // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 5. – С. 700–706.

Сведения об авторах

Рождественская Ольга Викторовна
ФГБОУ ВО ПСПГМУ им. акад. И. П. Павлова
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID: 0000-0003-2280-9196
Email: olgamish@inbox.ru

Кокая Анна Александровна, к.м.н.
ФГБОУ ВО ПСПГМУ им. акад. И. П. Павлова
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16»,
г. Санкт-Петербург, Россия
Email: kann9998@yandex.ru

Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО ПСПГМУ им. акад. И. П. Павлова
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID: 0000-0002-7807-4929
Email: bez-vitaliy@yandex.ru

Щелчкова Наталья Александровна, к.б.н., доцент
ФГАОУ ВО «НИНГУ им. Н.И. Лобачевского»,
г. Нижний Новгород, Россия
ФГБОУ ВО «ПИМУ», г. Нижний Новгород, Россия
ORCID: 000-0001-6308-4746
Email: natalia-shelchkova@rambler.ru

Information about the authors

Olga V. Rozhdestvenskaya
Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
St. Petersburg, Russia
ORCID: 0000-0003-2280-9196
Email: olgamish@inbox.ru

Anna A. Kokaya, MD
Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
St. Petersburg, Russia
Maternity hospital #16, St. Petersburg, Russia
Email: kann9998@yandex.ru

Vitalij F. Bezhenar, PhD, Professor
Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
St. Petersburg, Russia
ORCID: 0000-0002-7807-4929
Email: bez-vitaliy@yandex.ru

Natal'ja A. Shelchkova, MD, Associate Professor
National Research Lobachevsky State University
of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia
Privolzhsky Research Medical University,
Nizhny Novgorod, Russia
ORCID: 000-0001-6308-4746
Email: natalia-shelchkova@rambler.ru