

## СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ И МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

© А.Ю. Морозова, Ю.П. Милютин, О.В. Ковальчук-Ковалевская, А.В. Арутюнян, И.И. Евсюкова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Морозова А.Ю., Милютин Ю.П., Ковальчук-Ковалевская О.В. и др. Содержание нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 1. — С. 29–36. <https://doi.org/10.17816/JOWD68129-36>

Поступила: 26.11.2018

Одобрена: 10.01.2019

Принята: 11.02.2019

■ Изучено содержание нейронспецифической енолазы (NSE) и нейротрофического фактора роста (BDNF) в пуповинной крови доношенных новорожденных, имеющих асимметричную форму задержки внутриутробного развития в результате осложнения беременности хронической плацентарной недостаточностью. Установлено не только повышение в 2,0–2,5 раза содержания в крови NSE, но и снижение уровня BDNF, что указывает на наличие повреждения мозга в сочетании с отсутствием адекватных компенсаторных возможностей. С увеличением продолжительности внутриутробного развития плода в условиях хронической гипоксии степень повреждения нейрональных структур возрастает. В статье обсуждаются механизмы выявленных нарушений, диагностическое и прогностическое значение использования биохимических маркеров в клинической практике.

■ **Ключевые слова:** новорожденный; задержка внутриутробного развития; нейронспецифическая енолаза; нейротрофический фактор роста.

## NEURON-SPECIFIC ENOLASE AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR LEVELS IN UMBILICAL CORD BLOOD IN FULL-TERM NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

© A.Yu. Morozova, Yu.P. Milyutina, O.V. Kovalchuk-Kovalevskaya, A.V. Arutjunyan, I.I. Evsyukova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Morozova AY, Milyutina YuP, Kovalchuk-Kovalevskaya OV, et al. Neuron-specific enolase and brain-derived neurotrophic factor levels in umbilical cord blood in full-term newborns with intrauterine growth retardation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):29-36. <https://doi.org/10.17816/JOWD68129-36>

Received: November 26, 2018

Revised: January 10, 2019

Accepted: February 11, 2019

■ Neuron-specific enolase (NSE) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in umbilical cord blood in full-term newborns with asymmetrical intrauterine growth retardation resulted from chronic placental insufficiency have been studied. Not only a 2.0–2.5-fold increase in the blood NSE level, but also a reduction in BDNF levels were observed, indicating brain damage combined with the lack of adequate compensatory capabilities. With an increase in the duration of intrauterine fetal development under conditions of chronic hypoxia, the degree of damage to neuronal structures increases. This article discusses the mechanisms of the revealed changes, as well as the diagnostic and prognostic significance of the use of biochemical markers.

■ **Keywords:** newborn; intrauterine growth retardation; neuron-specific enolase; brain-derived neurotrophic factor.

В последние годы наблюдается рост числа новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), для которых характерны не только высокая перинатальная заболеваемость

и смертность, но и значительные отклонения нервно-психического развития в последующие годы жизни [1–4]. Известно, что в условиях хронической гипоксии при плацентарной

недостаточности нарушается генетическая программа развития всех функциональных систем организма плода, что затрудняет постнатальную адаптацию и программирует риск неблагоприятных последствий [5–9]. При этом значительные структурно-функциональные изменения на клеточном уровне способствуют возникновению глубоких нарушений гомеостаза мозга, продукции и метаболизма нейромедиаторов, нейромодуляторов и нейрогормонов [10–13]. В связи с этим особое внимание исследователей привлечено к изучению диагностической и прогностической значимости биохимических маркеров нейронального повреждения у плодов и новорожденных [14–17]. К таким маркерам относятся нейротрофины и нейроспецифические белки, играющие важную роль в развитии мозга. Одним из маркеров нейронального повреждения является нейронспецифическая енолаза (NSE), которая локализована в цитозоле нейронов и эндокринных клеток и обнаруживается в крови при их разрушении. Показано, что повышение ее уровня у недоношенных новорожденных, перенесших асфиксию или цитомегаловирусную инфекцию, является неблагоприятным фактором в отношении прогноза дальнейшего психомоторного развития [18]. Перинатальная смертность, некротизирующий энтероколит, необходимость интубации и искусственной вентиляции легких у недоношенных детей (возраст 24–34 недели), имеющих задержку внутриутробного развития, могут быть предсказаны при определении уровня NSE в пуповинной крови сразу при рождении [19]. Однако для успешного прогноза важно определить не только наличие и степень повреждения, но и возможность компенсаторных механизмов, возникающих в ответ на изменения в мозге после перенесенной гипоксии и способствующих восстановлению нарушенных функций. Мозговой нейротрофический фактор BDNF привлекает особое внимание исследователей, поскольку участвует в дифференцировке, развитии и сохранении нейронов мозга, включая сенсорные нейроны, холинергические, дофаминергические нейроны переднего мозга и черной субстанции, а также нейроны гиппокампа и черной субстанции [20]. Он оказывает нейротрофический эффект при таких неблагоприятных состояниях, как церебральная ишемия, гипогликемия, нейротоксичность, стимулирует и контролирует рост новых нейронов из стволовых невральных клеток, участвует в подавлении апоптоза и вос-

становлении функций поврежденных гипоксией нейронов [15, 16, 21, 22]. В мозге мРНК BDNF и сам белок обнаружены в гиппокампе, таламусе, гипоталамусе, мозжечке, пирамидных клетках неокортекса, а также в спинном мозге [20]. Экспериментальные исследования показали, что у новорожденных его уровень в коре головного мозга коррелирует с таковым в сыворотке крови [23]. Поэтому определение NSE и BDNF в пуповинной крови позволяет не только выявить наличие повреждения, но и одновременно оценить компенсаторные возможности ремоделирования нейронных структур головного мозга новорожденного, а также прогнозировать последствия неблагоприятных воздействий в антенатальном периоде развития. Показано, что у доношенных детей уровень нейротрофинов в пуповинной крови выше, чем у недоношенных, и в значительной мере зависит от наличия перинатальной патологии [24–26]. При этом имеющиеся в литературе сведения о содержании NSE и BDNF в пуповинной крови как у больных, так и у здоровых доношенных новорожденных противоречивы, поскольку авторы объединяли в одну группу детей с различной перинатальной патологией и не учитывали способ их рождения [26–28].

*Цель настоящей работы* — изучить содержание NSE и BDNF в пуповинной крови доношенных детей, имеющих ЗВУР в результате осложнения беременности хронической плацентарной недостаточностью, и сопоставить полученные данные с таковыми у здоровых новорожденных с учетом гестационного возраста и способа рождения ребенка.

## Материал и методы исследования

Обследован 71 доношенный новорожденный. Первую группу (основную) составили 18 детей, внутриутробное развитие которых протекало в условиях гипоксии при осложнении беременности хронической плацентарной недостаточностью, что подтвердили результаты гистологического исследования плаценты (субкомпенсированная гипопластическая форма). У всех новорожденных была асимметричная форма ЗВУР: II степень — отставание массы тела от должной <10 % имели 5 детей, а III степень — отставание массы тела от должной <3 % — 13 детей. При этом у всех наблюдалась задержка формирования тонических и рефлекторных реакций на 2–4 недели от нормы к данному гестационному возрасту. Масса тела детей —  $2520,0 \pm 135,6$  г, рост —  $47,6 \pm 0,9$  см.

Оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. В зависимости от способа рождения были выделены подгруппы: Ia — 7 детей, рожденных естественным путем, и Ib — 11 детей, извлеченных с помощью операции кесарева сечения, показаниями к которой стали отсутствие эффекта от лечения тяжелого гестоза и хронической плацентарной недостаточности, нарушение у плода гемодинамики II степени.

Контрольную группу (II) составили 53 ребенка, среди которых 31 родился естественным путем — IIa подгруппа, а 22 (IIb подгруппа) — извлечены с помощью плановой операции кесарева сечения, показанием к которой явилось наличие рубца на матке после предыдущих операций. Матери детей были здоровы, беременность протекала без осложнений. Масса тела —  $3440,2 \pm 123,4$  г, рост —  $51,7 \pm 0,4$  см. Оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов.

Для оценки соответствия гестационному возрасту постурального, пассивного и активного тонуса, а также рефлекторных реакций использовали таблицы С. Amiel-Tisson (1974), S.A. Dargassies (1974). Всем детям с ЗВУР проводили нейросонографическое (НСГ) исследование.

В исследование были включены новорожденные от матерей с ожирением, прегестационным или гестационным сахарным диабетом, от многоплодной беременности, перенесшие острую асфиксию, транзиторное тахипноэ, инфекцию.

Содержание NSE и BDNF определяли в сыворотке крови из вены пуповины новорожденного, забор которой проводили сразу после рождения. Для получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 8 минут при 3500 об/мин. Полученную сыворотку в объеме 100–300 мкл замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  не более двух месяцев. При определении количества NSE использовали тест-систему CanAg NSE EIA, основанную на твердофазном неконкурентном иммуно-

ферментном анализе. Количество BDNF рассчитывали с использованием тест-системы Quantikine Elisa. Human BDNF, которая основана на количественном иммуноферментном анализе сэндвичевого типа. В обоих случаях измеряли оптическую плотность на иммуноферментном анализаторе BioTek EL-808 при длине волны 450 нм. Концентрацию NSE в образцах определяли по калибровочной кривой и выражали в мкг/л, а количество BDNF — в пг/мл. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью стандартного приложения прикладных программ Statistica v.6 и персонального компьютера IP 166 MMX. Методы описательной статистики включали среднюю арифметическую величину ( $M$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ) и среднюю ошибку средней величины ( $m$ ). Достоверность различий между средними величинами параметров определяли с помощью  $U$ -критерия Манна – Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований представлены в табл. 1, из которой видно, что содержание NSE в пуповинной крови у детей, имеющих ЗВУР, значительно выше, чем у здоровых новорожденных при различных способах рождения. При этом у детей с ЗВУР, как и у здоровых, более высокие показатели наблюдаются у родившихся естественным путем, чем у извлеченных путем операции кесарева сечения. В то же время содержание BDNF значительно ниже, чем в норме, при всех способах рождения, но, так же как и у здоровых, более высокое у родившихся естественным путем, чем у извлеченных с помощью операции кесарева сечения.

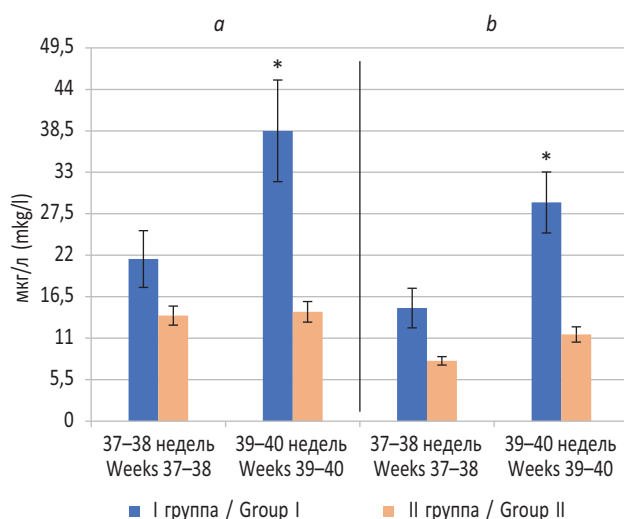
Исследования показали, что содержание NSE у детей с ЗВУР значительно возрастает

Таблица 1 / Table 1

Содержание NSE и BDNF в пуповинной крови новорожденных I и II групп  
NSE and BDNF levels in umbilical cord blood in neonates in Groups I and II

Показатель	Группы				Достоверность различий между группами			
	I (n = 18)		II (n = 53)		$p_1$ (Ia–IIa)	$p_2$ (Ib–IIb)	$p_3$ (Ia–Ib)	$p_4$ (IIa–IIb)
	Ia (n = 7)	Ib (n = 11)	IIa (n = 31)	IIb (n = 22)				
NSE (мкг/л)	$32,0 \pm 4,8$	$20,1 \pm 3,3$	$14,2 \pm 1,0$	$9,4 \pm 0,6$	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
BDNF (пг/мл)	$452,9 \pm 60,9$	$332,9 \pm 36,8$	$946,5 \pm 41,8$	$545,8 \pm 27,9$	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание. NSE — нейронспецифическая енолаза; BDNF — нейротрофический фактор роста.



**Рис. 1.** Содержание нейронспецифической енолазы (NSE) в пуповинной крови новорожденных в зависимости от гестационного возраста: *a* — показатель у детей, родившихся естественным путем; *b* — показатель у детей, родившихся с помощью операции кесарева сечения. \* достоверность различий содержания NSE ( $p < 0,05$ ) у детей I группы

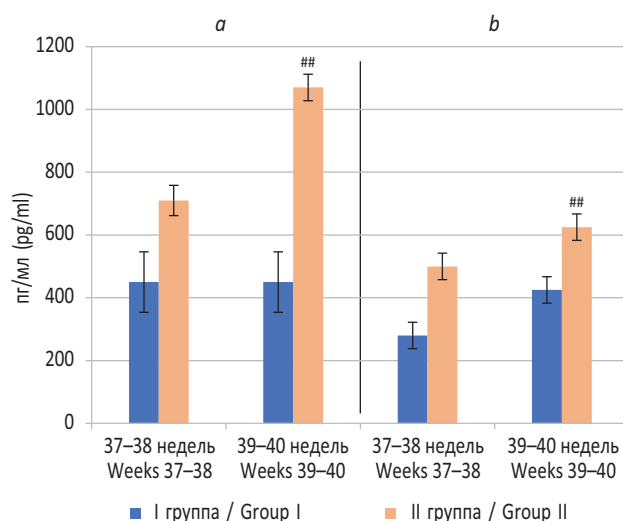
**Fig. 1.** NSE levels in umbilical cord blood in neonates, depending on gestational age (indicator in infants born: *a* — naturally; *b* — using a cesarean section). \*  $p < 0.05$  compared to weeks 37–38 in Group I

с увеличением гестационного возраста, а у здоровых существенно не изменяется (рис. 1). Что же касается содержания BDNF у больных детей, то оно остается на одном уровне в течение 37–39 недель внутриутробного периода развития, тогда как у здоровых достигает максимальных значений к 39-й неделе (рис. 2).

При сопоставлении полученных данных с клиническим состоянием детей особенно низкое содержание BDNF было зафиксировано у новорожденных, имеющих тяжелую форму ЗВУР и извлеченных путем операции кесарева сечения в связи с гемодинамическими нарушениями у плода, что послужило показанием к экстренному родоразрешению при сроке 37 недель.

Анализ соотношения между содержанием NSE и BDNF в пуповинной крови новорожденных показал прямую корреляционную связь их изменений у здоровых ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) и ее отсутствие у детей, перенесших хроническую гипоксию.

Таким образом, у доношенных новорожденных, имеющих ЗВУР II–III степеней, не только повышено в 2–2,5 раза содержание в крови нейронспецифической енолазы, но и определяется низкий уровень нейротрофического



**Рис. 2.** Содержание нейротрофического фактора роста (BDNF) в пуповинной крови новорожденных в зависимости от гестационного возраста: *a* — показатель у детей, родившихся естественным путем; *b* — показатель у детей, родившихся с помощью операции кесарева сечения. ## достоверность различий содержания BDNF ( $p < 0,05$ ) у детей II группы

**Fig. 2.** BDNF levels in umbilical cord blood in neonates, depending on gestational age (indicator in infants born: *a* — naturally; *b* — using a cesarean section). ##  $p < 0.05$  compared to weeks 37–38 in Group II

фактора — BDNF. Полученные данные указывают на наличие повреждения мозга в сочетании с отсутствием адекватных компенсаторных возможностей, поэтому с увеличением продолжительности внутриутробного развития плода в условиях хронической гипоксии степень повреждения нейрональных структур возрастает.

Имеющиеся в литературе единичные сообщения указывают на значимость определения уровня NSE как маркера степени повреждения мозга у детей, имеющих ЗВУР, в сочетании с другой сопутствующей перинатальной патологией (внутриутробной инфекцией, сепсисом, родовой травмой, асфиксией при рождении и др.). При этом новорожденные отличались по гестационному возрасту и способу рождения [16, 18]. Вместе с тем нами ранее установлено существенное влияние родового акта на динамику содержания NSE и BDNF в пуповинной крови здоровых доношенных детей [29], что было впоследствии продемонстрировано и другими авторами [27]. В настоящем исследовании эта закономерность подтверждена и у детей с ЗВУР. Следует подчеркнуть, что у обследованных нами детей отсутствовала другая перинатальная патология, кроме ЗВУР,



их клиническое состояние было удовлетворительным, хотя имела задержка формирования тонических и рефлекторных реакций на 2–4-й неделе. При этом у имевших задержку на 4-й неделе наблюдались более высокие показатели NSE (в 1,5–2 раза больше, 20,0 мкг/л) и извлечены они были путем операции кесарева сечения в связи появлением признаков нарушения жизнедеятельности по данным доплерометрии. Мазарико и др. [30] также обнаружили взаимосвязь между неблагоприятными показателями доплерометрии за неделю до рождения плодов с ЗВУР и повышенным содержанием NSE в их пуповинной крови. Кроме того, чем выше были показатели NSE у детей при рождении, тем в большей степени было выражено отставание их психомоторного развития в возрасте двух лет. По мнению авторов, это указывает на высокую прогностическую значимость данного биохимического маркера [31]. Другие исследователи также подтвердили взаимосвязь между выраженностью структурных изменений на НСГ, ЭЭГ и содержанием NSE в крови новорожденных, перенесших асфиксию и церебральную ишемию [32–35]. Следует отметить, что нами ранее была выявлена задержка психомоторного развития на первом году жизни у детей, имевших асимметричную форму ЗВУР и отставание формирования тонических, рефлекторных реакций и циклической организации сна [2, 10]. Таким образом, повышенное содержание NSE в пуповинной крови может служить свидетельством перенесенной церебральной ишемии во внутриутробном периоде жизни ребенка, дальнейшее развитие которого будет зависеть в определенной степени от наличия компенсаторных возможностей, в частности, содержания BDNF и, вероятно, других нейротрофических факторов. Полученные нами результаты свидетельствуют, что у детей, перенесших хроническую гипоксию и извлеченных путем операции кесарева сечения в 37 недель, эта возможность значительно ограничена, так как при высоком содержании в пуповинной крови NSE уровень BDNF был в 2,5–3 раза ниже нормы. Имеющиеся в литературе данные указывают, что содержание BDNF в пуповинной крови повышено у новорожденных, перенесших острую гипоксию, но снижено при церебральной ишемии средней и тяжелой степеней [24, 34, 36, 37]. По данным экспериментальных исследований, при развитии плода в условиях хронической гипоксии уровень BDNF значительно снижен в гиппо-

кампе и мозжечке, что может приводить к нарушению развития нервных клеток, разрастанию дендритов и синаптических контактов в данных структурах [11, 38]. Оксидативный стресс и окислительная модификация белков при хронической плацентарной недостаточности нарушают продукцию синаптических протеинов, активность ферментов, в частности, TrkB-фосфолипазы, что подавляет участие BDNF в нейрональном развитии головного мозга [39–41]. Возрастающая в условиях гипоксии эндогенная продукция оксида азота подавляет секрецию BDNF в нейронах гиппокампа [42]. В условиях пренатального стресса, который наблюдается при хронической внутриутробной гипоксии, происходит изменение метилирования ДНК мозгового нейротрофического фактора, в результате чего снижается продукция BDNF в мозге и, следовательно, его уровень в крови, что является маркером неблагоприятного прогноза нервно-психической патологии в последующей жизни ребенка [43–45].

Накоплены экспериментальные и клинические доказательства роли антенатального повреждения генетической программы морфофункционального развития мозговых структур в появлении у потомства когнитивных расстройств, аутизма, агрессивного поведения, шизофрении [3, 9, 13, 46–48]. Полученные нами данные указывают на необходимость определения NSE и BDNF у новорожденных с ЗВУР для объективной оценки степени тяжести повреждения мозговых структур и своевременного проведения необходимого объема терапии с целью профилактики неблагоприятных последствий.

## Литература

1. Баранов А.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Онтогенез нейрокогнитивного развития детей и подростков // Вестник РАМН. — 2012. — Т. 67. — № 8. — С. 26–33. [Baranov AA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Ontogenesis of neurocognitive development of children and adolescents. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(8):26-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i8.346>.
2. Евсюкова И.И., Фоменко Б.А., Андреева А.А., и др. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. 52. — № 4. — С. 23–27. [Evsyukova II, Fomenko BA, Andreeva AA, et al. Osobennosti adaptatsii novorozhdennykh detey s zaderzhkoy vnutriutrobnogo razvitiya. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2003;52(4):23-27. (In Russ.)]

3. de Bie HM, Oostrom KJ, Delemarre-van de Waal HA. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(1):6-14. <https://doi.org/10.1159/000271911>.
4. Lapillonne A. Intrauterine growth retardation and adult outcome. *Bull Acad Natl Med.* 2011;195(3):477-484.
5. Каркашадзе Г.А., Савостьянов К.В., Макарова С.Г., и др. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы // Вопросы современной педиатрии. — 2016. — Т. 15. — № 5. — С. 440–451. [Karkashadze GA, Savostianov KV, Makarova SG, et al. Neurogenetic Aspects of Perinatal Hypoxic-Ischemic Affections of the Central Nervous System. *Current pediatrics.* 2016;15(5):440-451. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i5.1618>.
6. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, et al. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):44-50. <https://doi.org/10.1002/uog.6286>.
7. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400-408. <https://doi.org/10.1002/uog.13190>.
8. Rodriguez-Guerineau L, Perez-Cruz M, Gomez Roig MD, et al. Cardiovascular adaptation to extrauterine life after intrauterine growth restriction. *Cardiol Young.* 2018;28(2):284-291. <https://doi.org/10.1017/S1047951117001949>.
9. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(5):411-418. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.03.005>.
10. Евсюкова И.И., Ковальчук-Ковалевская О.В., Маслянюк Н.А., Додхоев Д.С. Особенности циклической организации сна и продукции мелатонина у доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Физиология человека. — 2013. — Т. 39. — № 6. — С. 63–71. [Evsyukova II, Koval'chuk-Kovalevskaya OV, Maslyanyuk NA, Dodkhoev DS. Features of cyclic sleep organization and melatonin production in full-term newborns with intrauterine growth retardation. *Fiziol Cheloveka.* 2013;39(6):63-71. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0131164613060040>.
11. Морозова А.Ю., Арутюнян А.В., Милутина Ю.П., и др. Динамика изменения содержания нейротрофических факторов в структурах головного мозга крыс в раннем онтогенезе после пренатальной гипоксии // Нейрохимия. — 2018. — Т. 35. — № 3. — С. 256–263. [Morozova AY, Arutyunyan AV, Milyutina YP, et al. The Dynamics of the Contents of Neurotrophic Factors in Early Ontogeny in the Brain Structures of Rats Subjected to Prenatal Hypoxia. *Neurochemistry.* 2018;35(3):256-63. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S1027813318030081>.
12. Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol.* 2005;20(3):301-322. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.04.007>.
13. Rees S, Harding R, Walker D. An adverse intrauterine environment: implications for injury and altered development of the brain. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26(1):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.08.020>.
14. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы // Неонатология. — 2017. — № 1. — С. 47–57. [Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system. *Neonatologiya.* 2017;(1):47-57. (In Russ.)]
15. Bennett MR, Lagopoulos J. Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression. *Prog Neurobiol.* 2014;112:80-99. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.005>.
16. Celtik C, Acunas B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2004;26(6):398-402. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.12.007>.
17. Costantine MM, Weiner SJ, Rouse DJ, et al. Umbilical cord blood biomarkers of neurologic injury and the risk of cerebral palsy or infant death. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29(8):917-922. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.06.009>.
18. Giuseppe D, Sergio C, Pasqua B, et al. Perinatal Asphyxia in Preterm Neonates Leads to Serum Changes in Protein S-100 and Neuron Specific Enolase. *Curr Neurovasc Res.* 2009;6(2):110-116. <https://doi.org/10.2174/156720209788185614>.
19. Velipasaoglu M, Yurdakok M, Ozyuncu O, et al. Neural injury markers to predict neonatal complications in intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(6):555-560. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.978848>.
20. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1164-1178. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>.
21. Kesslak JP, Chuang KR, Berchtold NC. Spatial learning is delayed and brain-derived neurotrophic factor mRNA expression inhibited by administration of MK-801 in rats. *Neurosci Lett.* 2003;353(2):95-98. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.08.078>.
22. Lykissas M, Batistatou A, Charalabopoulos K, Beris A. The Role of Neurotrophins in Axonal Growth, Guidance, and Regeneration. *Curr Neurovasc Res.* 2007;4(2):143-151. <https://doi.org/10.2174/156720207780637216>.
23. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.* 2002;328(3):261-264. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00529-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00529-3).
24. 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. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000061588.39652.26>.
25. Malamitsi-Puchner A, Economou E, Rigopoulou O, Boutsikou T. Perinatal changes of brain-derived neurotrophic factor in pre- and fullterm neonates. *Early Hum Dev.* 2004;76(1):17-22. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2003.10.002>.
  26. Matoba N, Yu Y, Mestan K, et al. Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. *Pediatrics.* 2009;123(5):1320-1328. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1222>.
  27. Flock A, Weber SK, Ferrari N, et al. Corrigendum to "Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum". *Psychoneuroendocrinology.* 2017;78:257. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.001>.
  28. Ng PC, Lam HS. Biomarkers in neonatology: the next generation of tests. *Neonatology.* 2012;102(2):145-151. <https://doi.org/10.1159/000338587>.
  29. Морозова А.Ю., Милутина Ю.П., Арутюнян А.В., Евсюкова И.И. Содержание нейронспецифической енолазы и нейротрофического фактора роста в пуповинной крови здоровых доношенных детей после операции планового кесарева сечения и спонтанных родов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64. — № 6. — С. 38–42. [Morozova AY, Milyutina YP, Arutyunyan AV, Evsyukova II. The contents of neurospecific enolase and neurotrophic growth factor in the cord blood of healthy full-term newborns elective planned caesarean section surgery and spontaneous delivery. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2015;64(6):38-42. (In Russ.)]
  30. Mazarico E, Llorba E, Cumplido R, et al. Neural injury markers in intrauterine growth restriction and their relation to perinatal outcomes. *Pediatr Res.* 2017;82(3):452-457. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.108>.
  31. Mazarico E, Llorba E, Cabero L, et al. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;1-7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1460347>.
  32. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М., и др. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2010. — Т. 89. — № 1. — С. 20–25. [Goloslaja GS, Petruhin AS, Krasil'shnikova TM, et al. Vzaimodeystvie neyrotroficheskikh i proapoptoticheskikh faktorov v patogeneze gipoksicheskogo porazheniya golovnogo mozga u novorozhdenykh. *Pediatriia.* 2010;89(1):20-25. (In Russ.)]
  33. Мухтарова С.Н. Значение определения нейроспецифической енолазы в оценке тяжести гипоксических ишемических поражений мозга у новорожденных // Медицинские новости Грузии. — 2010. — Т. 181. — № 4. — С. 49–54. [Mukhtarova SN. Znachenie opredeleniya neyrospetsificheskoy enolazy v otsenke tyazhesti gipoksicheskikh porazheniy mozga u novorozhdenykh. *Meditsinskie novosti Gruzii.* 2010;181(4):49-54. (In Russ.)]
  34. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front Neurol.* 2012;3:144. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00144>.
  35. Yang JC, Zhu XL, Li HZ. Relationship between brainstem auditory evoked potential and serum neuron-specific enolase in neonates with asphyxia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2008;10(6):697-700.
  36. Malamitsi-Puchner A, Nikolaou KE, Economou E, et al. Intra-uterine growth restriction and circulating neurotrophin levels at term. *Early Hum Dev.* 2007;83(7):465-469. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.09.001>.
  37. Rao R, Mashburn CB, Mao J, et al. Brain-derived neurotrophic factor in infants <32 weeks gestational age: correlation with antenatal factors and postnatal outcomes. *Pediatr Res.* 2009;65(5):548-552. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819d9ea5>.
  38. Dieni S, Rees S. BDNF and TrkB protein expression is altered in the fetal hippocampus but not cerebellum after chronic prenatal compromise. *Exp Neurol.* 2005;192(2):265-273. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.003>.
  39. Moreau JM, Ciriello J. Chronic intermittent hypoxia induces changes in expression of synaptic proteins in the nucleus of the solitary tract. *Brain Res.* 2015;1622:300-307. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.07.007>.
  40. Numakawa T, Matsumoto T, Ooshima Y, et al. Impairments in brain-derived neurotrophic factor-induced glutamate release in cultured cortical neurons derived from rats with intrauterine growth retardation: possible involvement of suppression of TrkB/phospholipase C-gamma activation. *Neurochem Res.* 2014;39(4):785-792. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1270-x>.
  41. Vedunova MV, Mishchenko TA, Mitroshina EV, Mukhina IV. TrkB-Mediated Neuroprotective and Antihypoxic Properties of Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:453901. <https://doi.org/10.1155/2015/453901>.
  42. Canossa M, Giordano E, Cappello S, et al. Nitric oxide down-regulates brain-derived neurotrophic factor secretion in cultured hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(5):3282-3287. <https://doi.org/10.1073/pnas.042504299>.
  43. Boersma GJ, Lee RS, Cordner ZA, et al. Prenatal stress decreases Bdnf expression and increases methylation of Bdnf exon IV in rats. *Epigenetics.* 2014;9(3):437-447. <https://doi.org/10.4161/epi.27558>.
  44. Kundakovic M, Gudsnuik K, Herbstman JB, et al. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity.

- Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(22):6807-6813. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408355111>.
45. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А. Биохимические маркеры гипоксических перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных // Клиническая лабораторная диагностика. — 2012. — № 2. — С. 3–7. [Korenovsky YuV, Yeltchaninova SA. The biochemical markers of hypoxic perinatal affections of central nervous system in newborns. *Klin Lab Diagn.* 2012;(2):3-7. (In Russ.)]
  46. Schlotz W, Phillips DI. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2009;23(7):905-916. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.001>.
  47. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, et al. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr.* 2015;169(2):154-162. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.2645>.
  48. Wixey JA, Chand KK, Pham L, et al. Therapeutic potential to reduce brain injury in growth restricted newborns. *J Physiol.* 2018;596(23):5675-5686. <https://doi.org/10.1113/JP275428>.

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

Антонина Юрьевна Морозова — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** amor2703@gmail.com.

Юлия Павловна Милутина — канд. биол. наук, старший научный сотрудник. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** milyutina1010@mail.ru.

Ольга Владимировна Ковальчук-Ковалевская — канд. мед. наук, врач отделения физиологии и патологии новорожденных детей. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** kovkolga@yandex.ru.

Александр Вартанович Арутюнян — д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, засл. деятель науки РФ. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** alexarutiunjan@gmail.com.

Инна Ивановна Евсюкова — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных детей. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** eevs@yandex.ru.

Antonina Yu. Morozova — Post-Graduate Student. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** amor2703@gmail.com.

Yulia P. Milyutina — PhD, Senior Researcher. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** milyutina1010@mail.ru.

Olga V. Kovalchuk-Kovalevskaya — MD, PhD. The Department of Physiology and Pathology of Newborns, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** kovkolga@yandex.ru.

Alexandr V. Arutjunyan — PhD, DSci (Biology), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation, Leading Researcher. **E-mail:** alexarutiunjan@gmail.com.

Inna I. Evsyukova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Leading Researcher. The Department of Physiology and Pathology of Newborns, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** eevs@yandex.ru.