

УДК: 616-053.34-07:[618.4+618.5-089.888.61]

СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА РОСТА В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПЛАНОВОГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И СПОНТАННЫХ РОДОВ

© А. Ю. Морозова, Ю. П. Милютин, А. В. Арутюнян, И. И. Евсюкова

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург

■ Изучено содержание нейронспецифической енолазы (NSE) и нейротрофического фактора роста (BDNF) в сыворотке пуповинной крови здоровых доношенных детей после операции планового кесарева сечения и спонтанных родов. Установлено, что их уровень в пуповинной крови после операции кесарева сечения ниже, чем после срочных родов. В статье обсуждаются причины и возможные последствия низкого содержания BDNF у детей, извлеченных операцией планового кесарева сечения до 39-й недели беременности.

■ **Ключевые слова:** кесарево сечение; новорожденный; нейронспецифическая енолаза; нейротрофический фактор роста.

THE CONTENTS OF NEUROSPECIFIC ENOLASE AND NEUROTROFIC GROWTH FACTOR IN THE CORD BLOOD OF HEALTHY FULL-TERM NEWBORNS ELECTIVE PLANNED CAESAREAN SECTION SURGERY AND SPONTANEOUS DELIVERY

© A. Yu. Morozova, Yu. P. Milyutina, A. V. Arutyunyan, I. I. Evsyukova

D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia

■ The contents of neuron-specific enolase (NSE) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was studied in the umbilical blood serum of healthy full-term newborns elective planned caesarean section and spontaneous delivery. The study has established that their levels in umbilical blood serum after elective planned caesarean section surgery are lower, than after spontaneous delivery. The authors of the article discuss the causes and possible effects of low levels of BDNF of newborns extracted elective planned caesarean section surgery before 39 weeks.

■ **Keywords:** elective caesarean section; newborn; NSE; BDNF.

В последние годы особое внимание исследователей привлечено к изучению диагностической и прогностической ценности определения нейронспецифических и нейротрофических белков в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости новорожденных детей, имеющих перинатальное поражение ЦНС [1, 3, 5, 29]. Использование биохимических маркеров для выявления патологии и степени ее тяжести уже в первые часы жизни ребенка дает возможность индивидуального подхода к терапевтическому вмешательству [4, 7, 9, 18]. Нейронспецифическая енолаза (NSE) локализуется в цитоплазме нейронов и обнаруживается в биологических жидкостях при их гибели, причем у новорожденных детей показана высокая клиническая ценность ее определения в первые часы жизни [7, 14, 20]. Нейротрофический фактор роста нервов (BDNF) является протеином, членом семейства нейротрофинов и вместе с высокоафинным рецептором TrkB участвует в процессах дифференциации и миграции нейронов коры головного мозга, в формировании синаптических связей и нейронных сетей, в подавлении апоптоза и восстановлении функций поврежденных гипоксией нейронов [6, 23, 30, 33, 34]. Поэтому определение этих биохимических по-

казателей в пуповинной крови позволит 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 ребенка. Экспериментальные исследования показали, что BDNF проникает через гематоэнцефалический барьер [32], и у новорожденных его уровень в сыворотке крови коррелирует с таковым в коре головного мозга [21]. Показано, что у доношенных детей уровень нейротрофинов в пуповинной крови выше, чем у недоношенных детей, и в значительной мере зависит от наличия перинатальной патологии [8, 15, 24, 25]. К сожалению, авторы этих работ не учитывали способ рождения детей, тогда как имеющиеся единичные сведения о содержании нейротрофинов в пуповинной крови после кесарева сечения и спонтанных родов противоречивы [12, 28]. Поскольку в последние годы существенно возросла частота планового кесарева сечения, особенно при осложненном течении беременности [16], использование биомаркеров с диагностической целью в клинической практике существенно затруднено из-за отсутствия дан-

ных о нормальных значениях с учетом способа рождения ребенка.

Цель работы — изучить содержание NSE и BDNF в сыворотке пуповинной крови здоровых доношенных детей после операции планового кесарева сечения и спонтанных родов.

Материалы и методы

Обследовано 39 здоровых доношенных новорожденных детей, гестационный возраст которых составляет ≥ 37 недель, внутриутробное развитие которых протекало без осложнений.

В зависимости от способа родоразрешения дети были разделены на 2 группы. Первую составили 19 новорожденных, извлеченных при сроке беременности 37–38 недель с помощью операции кесарева сечения, предпринятой по показаниям: несостоятельность рубца на матке, узкий таз, миопия высокой степени. Масса тела детей — $3406 \pm 100,3$ г, рост — $51,4 \pm 0,6$ см. Оценка по шкале Апгар — 7–9 баллов. Во вторую группу вошли 20 новорожденных после спонтанных родов при сроке беременности ≥ 39 недель. Масса тела — 3474 ± 140 г, рост — $52,1 \pm 0,5$ см. Оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов.

Уровень содержания NSE и BDNF определяли в сыворотке крови, взятой из вены пуповины новорожденного ребенка, забор которой проводили сразу после рождения ребенка. 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°C не более 2 месяцев.

При определении количества NSE использовали тест-систему CanAg NSE EIA, основанную на твердофазном, неконкурентном иммуноферментном анализе. Определение количества BDNF проводилось 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 E-808 при длине волны 450 нм. Концентрация NSE в образцах рассчитывалась по калибровочной кривой и выражалась в мкг/л, а количество BDNF выражали в пг/мл.

Статистическую обработку материала проводили с помощью стандартного приложения прикладных программ Statistica v.6 с помощью персонального компьютера IP 166 MMX. Методы описательной статистики включали среднюю арифметическую величину (M), среднее квадратичное отклонение (σ) 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 исследований и их обсуждение

Результаты исследований представлены в таблице 1, из которой видно, что содержание NSE и BDNF в пуповинной крови после операции кесарева сечения ниже, чем после срочных родов.

Таблица 1

Содержание NSE и BDNF в сыворотке крови из вены пуповины после операции кесарева сечения (I) и срочных родов (II)

Показатели	Группы	I (n=19)	II (n=20)	P
NSE (мкг/л)		$9,96 \pm 0,84$	$13,25 \pm 1,20$	$<0,05$
BDNF (пг/мл)		$549,5 \pm 32,7$	$904,3 \pm 56,0$	$<0,05$

Полученные данные мы не можем сопоставить с имеющимися в литературе, поскольку авторы, определяя показатели при различных способах рождения ребенка, не исключали (в отличие от нашей работы) осложнений беременности гестозом, сахарным диабетом, случаи никотиновой интоксикации и т.д. Вероятно, поэтому А. Flock и соавт. [9] выявили значительные колебания величины BDNF, особенно после спонтанных родов (от 10 до 2000 пг/мл), хотя при этом у 65% имелись более высокие показатели, чем после операции кесарева сечения. В нашем исследовании индивидуальные различия величины BDNF в обследованных группах были незначительны. Что же касается уровня NSE, то его более высокие показатели в пуповинной крови после срочных родов могут быть следствием кратковременных эпизодов гипоксии у плода в момент маточных сокращений. Однако этот показатель не превышал 40 мкг/л — величины, которая у новорожденных, по данным литературы, свидетельствует о наличии церебральной ишемии [11].

Выявленное нами более высокое содержание BDNF в сыворотке крови из вены пуповины здоровых доношенных детей после спонтанных родов обусловлено несколькими факторами, одним из которых может являться высокий уровень биомаркера в венозной крови матери. Известно, что BDNF так же, как и NSE, имеется не только в мозге, но и в сердце, мышцах, сосудах, плаценте, железах внутренней секреции [2, 10]. По данным А. Flock и соавт. [9], уровень BDNF в венозной крови в процессе беременности возрастает, достигая максимума к началу спонтанных родов, но перед операцией планового кесарева сечения, предпринятой до 39 недель, у беременных получены более низкие показатели. Авторы не исключают переда-

чу BDNF плоду от матери не только через кровь, но и через амниотическую жидкость, плаценту, нейротрофины которой играют существенную роль в развитии трофобласта и плода [13]. В наших исследованиях плановые операции кесарева сечения были проведены до 39 недель, то есть до срока достижения максимального уровня BDNF в крови матери, в плаценте и у плода. Кроме того, уровень BDNF у матери, вероятно, значительно повышается в родах в результате мышечной активности. Известно, что после физических упражнений содержание BDNF в циркуляции существенно возрастает [26, 35]. Следует подчеркнуть, что во время родового акта значительно повышается уровень катехоламинов и стероидных гормонов, которые, как известно, стимулируют продукцию BDNF [8, 19]. Можно полагать, что эпизоды кратковременной гипоксии плода, возникающие в момент маточных сокращений, вызывают активацию свободно-радикального окисления, что ведет к некоторому увеличению выхода из клеток NSE. Однако в то же время они активируют процесс образования BDNF, являющийся компенсаторной защитной реакцией, оптимизирующей функциональное развитие мозговых структур. Имеются сведения об участии BDNF в инициации компенсаторных механизмов снижения болевой чувствительности — важного фактора для рождающегося плода [37]. Кроме того, нейротрофины стимулируют синтез оксида азота в эндотелии сосудов легких, что способствует становлению легочной циркуляции и адекватной оксигенации после рождения ребенка [27].

Таким образом, низкий уровень BDNF в пуповинной крови детей, извлеченных путем операции планового кесарева сечения, можно рассматривать как неблагоприятный фактор в период особой чувствительности мозга к гормонам и пептидным регуляторам, что, как известно, проявляется не только затрудненной адаптацией после рождения, но и высокой частотой эмоциональных расстройств, повышенной тревожностью, нарушениями поведения и сна в более старшем возрасте [17, 22, 31, 36].

Статья представлена Э.К. Айламазяном,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Баканов М.И., Алатырцев В.В., Подкопаев В.Н. Креатинкиназа-BB и нейронспецифическая енолаза в цереброспинальной жидкости у новорожденных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы. Педиатрия. 1999; 2: 4–8.
2. Блинов Д.В., Терентьев А.А. Характеристика биохимических маркеров нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и функционирования центральной нервной системы. Нейрохимия. 2013; 30 (3): 179–92.
3. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М., Албагачиева Д.И., Эрлих А.Л., Трепилец С.В. и соавт. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных. Педиатрия. 2010; 89(1): 20–5.
4. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А. Биохимические маркеры гипоксических перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 2: 3–7.
5. Мухтарова С.Н. Значение определения нейронспецифической енолазы в оценке тяжести гипоксически-ишемических поражений мозга у новорожденных. Медицинские новости Грузии. 2010; 181 (4): 49–54.
6. Bennett M., Lagopoulos J. Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression. Prog. Neurobiol. 2014; 112: 80–99.
7. Celtik C., Acunaş B., Oner N. et al. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. Brain Development. 2004; 26 (6): 398–402.
8. Chouthai N.S., Sampers J., Desai N. et al. Changes in neurotrophin levels in umbilical cord blood from infants with different gestational ages and clinical conditions. Pediatr. Res. 2003; 53 (6): 965–9.
9. Costantine M.M., Weiner S.J., Rouse D.J. et al. Umbilical cord biomarkers of neurologic injury and the risk of cerebral palsy or infant death. Dev. Neurosci. 2011; 29 (8): 917–22.
10. Dhobale M. Neurotrophins: role in adverse pregnancy outcome. Dev. Neuroscience. 2014; 37: 8–14.
11. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. Front. Neurol. 2012; 144 (2): 1–5.
12. Flock A., Weber S.K., Ferrari N. et al. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum. Psychoneuroendocrinology. 2016; 63: 191–7.
13. Fujita K., Tatsumi K., Kondoh E. et al. Differential expression and the anti-apoptotic effect of human placental neurotrophins and their receptors. Placenta. 2011; 32: 737–44.
14. Grow J., Barks J.D. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. Clin Perinatol. 2002; 29 (4): 585–602.
15. Haddad J., Vilge V., Juif J.G. et al. Beta-nerve growth factor levels in newborn cord sera. Pediatr. Res. 1994; 35: 637–9.
16. Hamilton B.E., Hoyert D.L., Martin J.A. et al. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. Pediatrics. 2013; 131: 548–58.
17. Hartman W., Helan M., Smelter D. et al. Role of Hypoxia-Induced Brain Derived Neurotrophic Factor in Human Pulmonary Artery Smooth Muscle. PloS ONE. 2015; 10 (7): e01219489.
18. Inoue S. A clinical study on neuron-specific enolase activities in cerebrospinal fluid of neonates. No To Hattatsu. 1992; 24 (6): 548–53.
19. Irestedt I., Dahlin I., Hertzberg T., Sollevi A. et al. Adenosine Concentration in Umbilical Cord Blood of Newborn Infants after Vaginal Delivery and Cesarean Section. Pediatric Res. 1989; 26 (2): 106–8.
20. Jauch E.C., Lindsell C., Broderick J. et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Insti-

- tute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke*. 2006; 37 (10): 2508–13.
21. Karege F., Schwald M., Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002; 328: 261–8.
 22. Kelmanson I. Emotional and behavioural features of preschool children born by caesarean deliveries at maternal request. *Eur. J. Dev. Psychol*. 2013; 10: 676–90.
 23. Leal G., Comprido D., Duarte C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2014; 76: 639–56.
 24. Malamitsi-Puchner A., Economou E., Rigopoulou A. et al. Perinatal changes of brain-derived neurotrophic factor in pre- and fullterm neonates. *Early Hum*. 2004; 76: 17–22.
 25. Matoba N., Yu Y., Mestan K. et al. Differential pattern of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. *Pediatrics*. 2009; 123: 1320–8.
 26. Matthews V.B., Astrom M.-V., Chan M.H.S. et al. Brain derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMPK. *Diabetologia*. 2009; 52: 1409–18.
 27. Meuchel L.W., Thompson M.A., Cassivi S.D. et al. Neurotrophins induce nitric oxide generation in human pulmonary artery endothelial cells. *Cardiovascular Research*. 2011; 91: 668–6.
 28. Morel A.A., Bailey S.M., Shaw G. et al. Measurement of novel biomarkers of neuronal injury and cerebral oxygenation after routine vaginal delivery versus cesarean section in term infants. *Perinat. Med*. 2014; 42 (6): 705–9.
 29. Ng P.C., Lam H.S. Biomarkers in Neonatology: The Next Generation of Tests. *Neonatology*. 2012; 102: 145–1.
 30. Ohmiya M., Shudai T., Nitta A. et al. Brain-derived neurotrophic factor alters cell migration of particular progenitors in the developing mouse cerebral cortex. *Neuroscience Letters*. 2002; 317: 21–4.
 31. Olza-Fernandez I., Gabriel M.A.M., Gil-Sanchez A. et al. Neuroendocrinology of childbirth and mother-child attachment: The basis of an etiopathogenic model of perinatal neurobiological disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014; 35: 459–72.
 32. Pan W., Banks W.A., Fasold M.B. et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998; 37: 1553–61.
 33. Panja D., Bramham C.R. BDNF mechanisms in late LTP formation: a synthesis and break down. *Neuropharmacology*. 2014; 76: 664–76.
 34. Parkhurst C.N., Yang G., Ninan I. et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*. 2013; 155 (7): 1596–609.
 35. Pedersen B.K., Pedersen M., Krabbe K.S. et al. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp. Physiol*. 2009; 94 (12): 1153–60.
 36. Shu C., Xiao L., Tang J. et al. Blunted Behavioral and Molecular Responses to Chronic Mild Stress in Adult Rats with Experience of Infancy Maternal Separation. *Tohoku J. Exper. Med*. 2015; 235: 81–7.
 37. Smith P.A. BDNF: no gain without pain? *Neuroscience*. 2014; 283: 107–23.
- ## References
1. Bakanov M.I., Alatyrtsev V.V., Podkopaev V.N. Kreatinkinaza-BB i neyronspeitsificheskaya enolaza v tserebrospinal'noy zhidkosti u novorozhdennykh detey s perinatal'nymi porazheniyami tsentral'noy nervnoy sistemy. [Creatine kinase BB and neuron specific enolase in cerebrospinal fluid in newborn infants with perinatal lesions of the Central nervous system.] *Pediatrics*. 1999; 2: 4–8. (in Russian).
 2. Blinov D.V., Terent'ev A.A. Kharakteristika biokhimicheskikh markerov narusheniya pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era i funktsionirovaniya tsentral'noy nervnoy sistemy. [Characteristic biochemical markers of violations of the permeability of the blood-brain barrier and functioning of the Central nervous system] *Neyrokhimiya*. 2013; 30(3): 179–92. (in Russian).
 3. Golosnaya G.S., Petrukhin A.S., Krasil'shchikova T.M., Albagachieva D.I., Erlikh A.L., Trepilets S.V. i soavt. Vzaimodeystvie neyrotroficheskikh i proapoptoticheskikh faktorov v patogeneze gipoksicheskogo porazheniya golovnogo mozga u novorozhdennykh. [The interaction of neurotrophic and proapoptotic factors in the pathogenesis of hypoxic brain injury in infants.] *Pediatrics*. 2010; 89 (1): 20–25. (in Russian).
 4. Korenovskiy Yu.V., El'chaninova S.A. Biokhimicheskie markery gipoksicheskikh perinatal'nykh porazheniy tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh (obzor literatury). [Biochemical markers of hypoxic perinatal affections of the central nervous system in newborns] *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 2: 3–7. (in Russian).
 5. Mukhtarova S.N. Znachenie opredeleniya neyronspeitsificheskoy enolazy v otsenke tyazhesti gipoksicheskikh porazheniy mozga u novorozhdennykh. [The value of neurospecific enolase determination in the evaluation of severity of hypoxic-ischemic brain lesions in newborns] *Meditsinskie Novosti Gruzii*. 2010; 181 (4): 49–54. (in Russian).
 6. Bennett M., Lagopoulos J. Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression. *Prog. Neurobiol*. 2014; 112: 80–99.
 7. Celtik C., Acunaş B., Oner N. et al. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Development*. 2004; 26 (6): 398–402.
 8. Chouthai N.S., Sampers J., Desai N. et al. Changes in neurotrophin levels in umbilical cord blood from infants with different gestational ages and clinical conditions. *Pediatr. Res*. 2003; 53 (6): 965–9.
 9. Costantine M.M., Weiner S.J., Rouse D.J. et al. Umbilical cord biomarkers of neurologic injury and the risk of cerebral palsy or infant death. *Dev. Neurosci*. 2011; 29 (8): 917–22.
 10. Dhobale M. Neurotrophins: role in adverse pregnancy outcome. *Dev. Neuroscience*. 2014; 37: 8–14.
 11. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front. Neurol*. 2012; 144 (2): 1–5.
 12. Flock A., Weber S.K., Ferrari N. et al. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 63: 191–7.
 13. Fujita K., Tatsumi K., Kondoh E. et al. Differential expression and the anti-apoptotic effect of human placental neurotrophins and their receptors. *Placenta*. 2011; 32: 737–44.

14. Grow J., Barks J.D. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. Clin Perinatol. 2002; 29 (4): 585–602.
15. Haddad J., Vilge V., Juif J.G. et al. Beta-nerve growth factor levels in newborn cord sera. Pediatr. Res. 1994; 35: 637–9.
16. Hamilton B.E., Hoyert D.L., Martin J.A. et al. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. Pediatrics. 2013; 131: 548–58.
17. Hartman W., Helan M., Smelter D. et al. Role of Hypoxia-Induced Brain Derived Neurotrophic Factor in Human Pulmonary Artery Smooth Muscle. PloS ONE. 2015; 10 (7): e01219489.
18. Inoue S. A clinical study on neuron-specific enolase activities in cerebrospinal fluid of neonates. No To Hattatsu. 1992; 24 (6): 548–53.
19. Irestedt I., Dahlin I., Hertzberg T., Sollevi A. et al. Adenosine Concentration in Umbilical Cord Blood of Newborn Infants after Vaginal Delivery and Cesarean Section. Pediatric. Res. 1989; 26 (2): 106–8.
20. Jauch E.C., Lindsell C., Broderick J. et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. Stroke. 2006; 37 (10): 2508–13.
21. Karege F., Schwald M., Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. Neurosci Lett. 2002; 328: 261–8.
22. Kelmanson I. Emotional and behavioural features of preschool children born by caesarean deliveries at maternal request. Eur. J. Dev. Psychol. 2013; 10: 676–90.
23. Leal G., Comprido D., Duarte C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. Neuropharmacology. 2014; 76: 639–56.
24. Malamitsi-Puchner A., Economou E., Rigopoulou A. et al. Perinatal changes of brain-derived neurotrophic factor in pre- and fullterm neonates. Early Hum. 2004; 76: 17–22.
25. Matoba N., Yu Y., Mestan K. et al. Differential pattern of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. Pediatrics. 2009; 123: 1320–8.
26. Matthews V.B., Astrom M.-V., Chan M.H.S. et al. Brain derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMPK. Diabetologia. 2009; 52: 1409–18.
27. Meuchel L.W., Thompson M.A., Cassivi S.D. et al. Neurotrophins induce nitric oxide generation in human pulmonary artery endothelial cells. Cardiovascular Research. 2011; 91: 668–6.
28. Morel A.A., Bailey S.M., Shaw G. et al. Measurement of novel biomarkers of neuronal injury and cerebral oxygenation after routine vaginal delivery versus cesarean section in term infants. Perinat. Med. 2014; 42 (6): 705–9.
29. Ng P.C., Lam H.S. Biomarkers in Neonatology: The Next Generation of Tests. Neonatology. 2012; 102: 145–1.
30. Ohmiya M., Shudai T., Nitta A. et al. Brain-derived neurotrophic factor alters cell migration of particular progenitors in the developing mouse cerebral cortex. Neuroscience Letters. 2002; 317: 21–4.
31. Olza-Fernandez I., Gabriel M.A.M., Gil-Sanchez A. et al. Neuroendocrinology of childbirth and mother-child attachment: The basis of an etiopathogenic model of perinatal neurobiological disorders. Frontiers in Neuroendocrinology. 2014; 35: 459–72.
32. Pan W., Banks W.A., Fasold M.B. et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. Neuropharmacology. 1998; 37: 1553–61.
33. Panja D., Bramham C.R. BDNF mechanisms in late LTP formation: a synthesis and break down. Neuropharm. 2014; 76: 664–76.
34. Parkhurst C.N., Yang G., Ninan I. et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. Cell. 2013; 155 (7): 1596–609.
35. Pedersen B.K., Pedersen M., Krabbe K.S. et al. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. Exp. Physiol. 2009; 94 (12): 1153–60.
36. Shu C., Xiao L., Tang J. et al. Blunted Behavioral and Molecular Responses to Chronic Mild Stress in Adult Rats with Experience of Infancy Maternal Separation. Tohoku J. Exper. Med. 2015; 235: 81–7.
37. Smith P.A. BDNF: no gain without pain? Neuroscience. 2014; 283: 107–23.

■ Адреса авторов для переписки

Морозова Антонина Юрьевна — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** amor2703@gmail.com.

Милутина Юлия Павловна — д. м. н., с. н. с. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** milyutina1010@mail.ru.

Арутюнян Александр Вартанович — д. б. н., профессор, в. н. с., заслуженный деятель науки РФ. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** alexarutiunjan@gmail.com.

Евсюкова Инна Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель отделения физиологии и патологии новорожденных детей. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** eevs@yandex.ru.

Morozova Antonina Yurievna — postgraduate student. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** amor2703@gmail.com.

Milyutina Yuliya Pavlovna — PhD, senior researcher. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** milyutina1010@mail.ru.

Arutyunyan Aleksandr Vartanovich — honored scientist of Russia, doctor of biological Sciences, Professor, leading researcher. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** alexarutiunjan@gmail.com.

Evsyukova Inna Ivanovna — D. Sci., professor head of the Department of Physiology and Pathology of newborns. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** eevs@yandex.ru.