

13. Александров А. А., Поддубская Е. А., Кухаренко С. С. и др. Геометрия левого желудочка, артериальная геометрия и ожирение: поиск новых путей профилактики. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. // М.: Медиасфера, 2003. – С. 6–11.;
14. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. // European Heart Journal, 1992. – № 13. – С. 82–88.
15. В. В. Скибицкий, Н. Е. Пыхалова, А. В. Фендрикова Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза/Проблемы женского здоровья, № 2, том 6–2011.- с10–16
16. Mitu F., Cojocaru E., Tamba B., Leon M.M. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA. 2006 Mar 1;295 (9):1033–41.
17. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M., Danese M.D., Kuller L.H., Burke G.L., Tracy R.P., Ladenson P.W. Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathophysiology and management; J Cardiometab Syndr. 2007 Summer; 2 (3):198–206.
18. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)/G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.]/J. Hypertens. – 2007. – Vol. 26. – N. 6. – P.1105–1187.2007.
19. Grundy S. M. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels S. R. [et al.]/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation.- 2005.- Vol.112.- P. 2735–2752.
20. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. и др. (2003) Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. Клиническая тиреологическая, 1 (1): 24–25.
21. 19WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. – Geneva, WHO Technical Report Series 2000. – 894 p.
22. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP et al. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 95:1734–1740.
23. Hak A. E., Pols H. A., Visser T. J., et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000; 132 (4): 270–8.
24. Walsh J. P., Bremner A. P., et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med 2005; 165: 2467–72.

*Sokolova Maria Georgievna, Sankt Petersburg Nordwestliche Staatliche Medizinische Universität  
namens I. I. Metschnikow, Lehrstuhl für Neurologie namens Akad. S. N. Dawidenkow, Dozent, Dr. Med.  
E-mail: sokolova.m08@mail.ru*

## **Bestimmung von Neurotrophen im Blutserum bei Kindern, die an der infantilen Zerebralparese erkrankt sind**

**Abstract:** Infantile Zerebralparese ist eine Erkrankung, die durch Struktur- und Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems des Kindes [1, 16] gekennzeichnet wird. Es ist denkbar, dass auch die neurotrophen Regulationsvorgänge des Nervensystems in dem Organismus des erkrankten Kindes sich ändern. In dem Artikel sind die Ergebnisse einer komplexen klinischen und labortechnischen Untersuchung von 66 Kindern mit infantiler Zerebralparese (IZP) dargelegt. Es wurde nachgewiesen, dass der Wert der Nervenwachstumsfaktors (NGF) und des ziliären neurotrophen Faktors (CNTF) im Blutserum bei den Kindern gesichert höher ist, die an der infantilen Zerebralparese mit einem lokalisationsbezogenen Epilepsiesyndrom erkrankt sind, hinsichtlich des hirnstammigen Wachstumsfaktor BDNF (brain derived neurotrophic factor) gibt es keine statistisch relevanten Unterschiede zu Befunden der Kontrollgruppe.

**Stichwörter:** infantile Zerebralparese; infantile Cerebralparese; brain derived neurotrophic factor; Nervenwachstumsfaktor; ziliärer neurotropher Faktor; lokalisationsbezogene Epilepsie; Enzymimmunoassay

**Einleitung.** Durch den Fortschritt in der Neuroimmunologie werden für die Kliniker neue Aussichten in Erforschung der neurotrophen Regulation des Nervensystems eröffnet, die zukünftig möglicherweise routinemäßig eingesetzt und für Diagnostik und Behandlung von Patienten genutzt sein werden. Die Erforschung von neurotrophen Regulationsvorgängen und der Rolle von neurotrophen Faktoren (NTF), die die Überlebensfähigkeit von Neuronen des Nervensystems absichern, kann Informationen zur Verfügung stellen, die für die Auffassung von Mechanismen der neuronalen Gehirnplastizität wertvoll sind. NTF sind Polypeptidverbindungen, die von Neuronen und Gliazellen synthetisiert werden und an der Regulation des Wachstums und der Differenzierung des Nervengewebes beteiligt sind [2, 1134–1148]. Als erster Repräsentant dieser Gruppe der Proteinmoleküle gilt der Nervenwachstumsfaktor (nerve growth factor, NGF). Er wurde 1968 von den Gelehrten Rita Levi-Montalcini und Stanley Cohen isoliert und zu einem homogenen Zustand gereinigt. Es wurde festgestellt, dass NGF für das Überleben und die Differenzierung der neuronalen Zellen notwendig ist, er stimuliert Axonenwachstum und fördert deren Verzweigung [3, 70–76]. Der ziliäre neurotrope Faktor (CNTF) wurde ursprünglich als trophischer Faktor der parasympathischen Neuronen eines 8 Tage alten Hühnerembryos identifiziert. Es wird angenommen, dass CNTF ein Molekül ist, das mit ZNS-Störung assoziiert ist, für die gestörten Neuronen eine trophische Unterstützung liefert und deren Überleben nach einem Trauma sicherstellt [5, 10–18]. In-vitro-Studien haben eine stimulierende Aktivität gegenüber sensorischen Ganglien (Hinterwurzelganglien), Motoneuronen und sympathischen Neuronen bestätigt [4, 40–43]. Es ist bekannt, dass CNTF auch bei der Differenzierung der Gliazellen beteiligt ist, dass durch hohe CNTF-Konzentrationen eine Apoptose induziert werden kann. Der hirnableitende Wachstumsfaktor BDNF ist ähnlich wie die anderen Neurotrophine an der Entwicklung und Erhaltung der Hirnneuronen beteiligt, einschließlich sensorische Neuronen, dopaminergische Neuronen der Substantia nigra, cholinergische Neuronen des Vorderhirns, des Hippocampus, der retinalen Ganglien. Während der Entwicklung des Nervensystems ist er an der Synapsenbildung, der Differenzierung, dem Ausreifen und Überleben der Neuronen beteiligt [7, 205–212]. In dem erwachsenen Organismus gehört zu den bedeutendsten Funktionen der BDNF die Neuroprotektion, möglicherweise der

Schutz der Hirnneuronen von ischämischen Attacken und der Motoneuronen von dem durch Axotomie induzierten Tod [8, 54–67].

Wissenschaftliche Studien haben in den letzten Jahren bestätigt, dass die infantile Zerebralparese als ein longitudinaler pathologischer Prozess betrachtet werden muss, der bei dem erkrankten Kind lebenslang aktiv verläuft. Die Erforschung der neurotrophen Regulation bei Kindern mit IZP wird die Bewertung des Ausgleichs der Reparations- und Destruktionsvorgänge im Nervengewebe, die Ermittlung von Aktivitätsmarkern des pathologischen Residualprozesses und die Abklärung der Bestandteile der Pathogenese von dieser Erkrankung ermöglichen.

**Ziel der Studie:** Bestimmung der Werte von Neurotrophinen: dem hirnableitenden Wachstumsfaktor BDNF, dem Nervenwachstumsfaktor und dem ziliären neurotrophen Faktor im Blutserum bei den Kindern, die an der IZP erkrankt sind, Vergleich der Enzymimmunoassay-Daten mit klinisch-neurologischen und neurophysiologischen Befunden.

**Material und Methoden:** Es wurden in dem stationären Bereich vom Hospiz (Kinderhospiz) in Sankt Petersburg 66 Patienten mit perinataler organischer ZNS-Störung — an IZP erkrankte Kinder — im Alter von 5 bis 10 Jahren untersucht. Anamnestiche Angaben der untersuchten Kinder wurden durch entsprechende Unterlagen (Entlassungsberichte aus Entbindungsheimen, Krankenhäusern usw.) bestätigt. Die Kontrollgruppe bestand aus 30 gesunden Kindern. Alle Kinder aus der Haupt- und Kontrollgruppe wurden klinisch-neurologisch, neurophysiologisch (EEG) und labortechnisch untersucht. Die Elektroenzephalografie wurde mit Hilfe eines computergestützten Enzephalografiegeräts durchgeführt. Die Elektroden wurden nach dem internationalen 10–20-System monopolar mit einer Referenzelektrode angebracht. Die BDNF-, NGF- und CNTF-Werte wurden durch Enzymimmunoassay bestimmt, wobei die EIA-Kits von RayBiotech, Inc. gemäß Anleitung des Herstellers angewendet wurden. Die Schwellenwerte waren: für BDNF — 20 pg/ml, NGF — 14 pg/ml, CNTF — 8 pg/ml. Statistische Auswertung wurde unter Anwendung der parameterfreien Methode mit Berechnung des t-Wertes nach Mann-Whitney durchgeführt.

**Ergebnisse und Diskussion:** Die Auswertung der anamnestiche Angaben hat bei Kindern mit IZP in der Struktur der perinatalen Pathologie folgendes nachgewiesen: in 47% der Fälle lag eine hypoxisch-ischämische Schädigung vor, in 41% — eine kombinierte hypoxisch-

ischämische und infektionsbedingte Schädigung des ZNS, in 7% der Fälle lag eine traumatische Myelopathie der Halswirbelsäule und in 5% der Fälle eine kombinierte hypoxisch-ischämische und intoxikationsbedingte ZNS-Schädigung (Drogenabusus bei Mutter) vor. Klinisch-neurologische Untersuchungen haben bei allen Kindern Bewegungsstörungen in Form von einer spastischen Tetraparese (78%), Hemiparese (12%), eines ataxisch-atonischen Syndroms (10%) bestätigt. Die Bewegungsstörungen kamen bei 21% der Kinder zusammen mit einem Pseudobulbärsyndrom, bei 26% der Kinder zusammen mit einem hyperkinetischen Syndrom und bei 33% der Kinder zusammen mit einem Hypertension-Hydrozephalus-Syndrom vor. Bei allen Kindern bestand eine ausgeprägte psychomotorische und sprachliche Entwicklungsstörung. Bei 67% der Kinder lag ein lokalisationsbezogenes Epilepsiesyndrom vor, das durch EEG-Untersuchung nachgewiesen wurde. Das ließ die Kinder in zwei Gruppen einteilen: Gruppe I — Kinder mit IZP ohne Epilepsie und Gruppe II — Kinder mit IZP mit einer lokalisationsbezogener Epilepsie. Die Art der bioelektrischen Gehirnaktivität der Kinder zeugte von Störungen des Funktionszustandes, die sich in unterschiedlich ausgeprägten diffusen Änderungen der EEG-Potentiale und Dysfunktion der Hirnstammstrukturen: Irritation der hypothalamischen (69%) und der diencephalischen (20%) Gebilden erkennbar machten.

Bei Auswertung der Daten von EIA-Analyse des Blutserums wurde festgestellt, dass die BDNF-Werte bei Kindern mit IZP keine gesicherte Unterschiede im Vergleich zu der Kontrollgruppe ( $U=162$ ;  $p=0,42$ ) aufweisen. Allerdings war der Wertebereich weiter (9080 pg/ml — 55940 pg/ml) als bei der Kontrollgruppe (16040 pg/ml — 41960 pg/ml). Keine gesicherten Unterschiede erwiesen sich auch beim Vergleich der Daten zu BDNF-Werten bei Kindern mit lokalisationsbezogener Epilepsie und ohne Epilepsie ( $U=110$ ;  $p=0,50$ ). NGF-Werte bei Kindern mit IZP weisen im Vergleich zu der Kontrollgruppe gesicherte Unterschiede auf ( $p=0,03$ ). Die NGF-Werte lagen bei der Kontrollgruppe im Bereich (110 pg/ml — 1452 pg/ml), bei kranken Kindern im Bereich (128 pg/ml — 8460 pg/ml). Durch die Auswertung der CNTF-Ergebnisse im Blutserum wurden gesicherte Unterschiede zwischen Gruppe II (Kinder, die an der IZP mit lokalbezogener Epilepsiesyndrom erkrankt waren) und der Kontrollgruppe ( $U=72,5$ ;  $p=0,037$ ). Die CNTF-Werte lagen bei der Kontrollgruppe im Bereich (5,8 pg/ml — 62,9 pg/ml), bei Gruppe II — im Bereich (28,5 pg/ml — 168,4 pg/ml). Es wurden keine gesicherten geschlechtsbezogenen Un-

terschiede beim Vergleich der Daten für BDNF-, NGF- und CNTF-Werte in der Gruppe der Kinder mit IZP ( $p=0,50$ ).

Erhöhte NGF- und CNTF-Werte im Blutserum zeugt davon, dass es bei den Kindern, die an IZP mit einem lokalisationsbezogenen Epilepsiesyndrom erkrankt sind, die Destruktions- und Reparationsvorgänge des Nervengewebes aktiver als bei gesunden Kindern verlaufen. Die Studien haben in den letzten Jahren bewiesen, dass es in dem Herd der epileptischen Aktivität ein Teil der Neuronen destruiert wird, die Neuronenzahl sinkt. Bei den Epilepsie-Kranken wurde eine erhöhte Expression der NTF-Rezeptoren festgestellt [6, 51–61]. Einerseits wird durch die Aktivierung der neurotrophen Faktoren (NGF, CNTF) eine trophische Unterstützung für geschädigte Neuronen geleistet, die Differenzierung der unreifen Neuronen beschleunigt und ein verstärktes Sprouting veranlasst. So kann der nachgewiesene hohe NGF-Wert als ein Kompensationsmechanismus gesehen werden, der im Nervengewebe für Erhaltung der Überlebensfähigkeit der erhalten gebliebenen Neuronen, die neue synaptische Kontakte bilden sollen, ausgelöst wird. Eine verstärkte CNTF-Synthese bei Kindern mit einer lokalisationsbezogener Epilepsie ist auf Erhaltung der Funktion des Nervengewebes gerichtet, allerdings findet gleichzeitig damit eine Aktivierung der Gliazellen — der Gliose — statt. Es erfolgt eine teilweise oder vollständige Ersetzung von neuronalen Zellen durch gliale Elemente, was zu strukturell-morphologischen Veränderungen des Gehirns mit Verlust von einzelnen Funktionen führt. Dadurch wird zweifellos die Entwicklung vom Nervensystem des erkrankten Kindes verzögert.

**Zusammenfassung.** Die durchgeführte Studie bestätigt, dass der BDNF-Wert im Blutserum bei den Kindern mit IZP keine statistisch relevanten Unterschiede zu den Daten der Kontrollgruppe aufweist. Die NGF- und CNTF-Werte im Blutserum bei Kindern, die an IZP mit einem lokalbezogenen Epilepsiesyndrom erkrankt sind, zeigen statistisch relevante Unterschiede im Vergleich mit den Daten der Kontrollgruppe. NGF und CNTF können als Biomarker eines pathologischen Prozesses bei Kindern mit IZP gesehen werden, welcher den Aktivitätsgrad der Destruktionsprozesses im ZNS widerspiegelt. Ein erhöhter CNTF-Wert im Blutserum bei Kindern mit einer lokalbezogenen Epilepsie kann möglicherweise auf eine aktiv verlaufende Gliose im ZNS hinweisen. Es ist erforderlich, weitere wissenschaftliche Forschung durchzuführen, um die Rolle von Neurotrophen in der Pathogenese von neurologischen Störungen bei Kindern mit IZP zu bestimmen.

**Referencez:**

1. Петрухин А. С. Неврология детского возраста. – М.: Медицина, 2004. – 784 с.
2. Davies, A.M. The role of neurotrophins in the developing nervous system/A. M. Davies [et al.]//J. Neurobiol. – 1994. – V.25, № 11. – P. 1134–1148.
3. Forgie, A. In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor/A. Forgie [et al.]//J. Neurosci. – 2000. – № 12. – P.70–76.
4. Kulbatski, I. Region-specific differentiation potential of adult rat spinal cord neural stem/precursors and their plasticity in response to in vitro manipulation/I. Kulbatski [et al.]//Neuropharmacology. –2009. – № 2. – P.40–43.
5. Leibinger, M. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration/M. Leibinger [et al.]//Cell Death Dis. – 2013. – № 11. – P.10–18.
6. Liu, Y. Ontogeny of brain-derived neurotrophic factor gene expression in the forebrain of prairie and montane voles/Y. Liu [et al.]//Dev Brain Res. – 2001. – Vol.127, № 1. – P.51–61.
7. Siegel, S. Neurotrophic factor is required for motoneuron sprouting/S. Siegel [et al.]//Exp. Neurol. – 2000. – V. 166. – P. 205–212.
8. Wang, N. Puerarin protected the brain from cerebral ischemia injury via astrocyte apoptosis inhibition/N. Wang [et al.]//J. Neuropharmacology. – 2014. – Vol.70, № 4. – P.54–67.

*Yuldasheva Suraya Zaripovna, Tashkent pediatric institute  
associate professor, obstetrics and gynecology department  
E-mail: maxfira@mail.ru*

## **To the mechanism of early development of placental insufficiency**

**Abstract:** In this article, an attempt is carried out morphologically biochemically to estimate the role of antigenic factor of growth of placenta (FGP) in development of placenta insufficiency. A cross-correlation analysis is conducted between the indexes of FGP in the whey of blood and supernatant liquid of fabric of chorion. As a result of research the concentration of FGP comes to light in the whey of blood and supernatant liquid of chorionic tissue for women with the interrupted pregnancy.

**Keywords:** factor of growth of placenta (FGP), placenta insufficiency, biontat placentas, supernatant liquid of tissue of chorion, terminal villi.

*Юлдашева Сурая Зариповна, Ташкентский педиатрический институт  
доцент, кафедра Акушерства и гинекологии  
E-mail: maxfira@mail.ru*

## **К механизму раннего развития плацентарной недостаточности**

**Аннотация:** В данной статье осуществляется попытка морфологически биохимически оценить роль антигенного фактора роста плаценты (ФРП) в развитии плацентарной недостаточности. Проводится корреляционный анализ между показателями ФРП в сыворотке крови и надосадочной жидкости ткани хориона. В результате исследования выявляется концентрация ФРП в сыворотке крови и надосадочной жидкости хориальной ткани у женщин с прерывающейся беременностью.

**Ключевые слова:** фактор роста плаценты (ФРП), плацентарная недостаточность, бионтат плаценты, надосадочная жидкость ткани хориона, терминальные ворсинки.

Согласно исследованием последних лет, от общего числа беременностей 10–25% прерывается в различные сроки (Тетрамвили Н. К. 2008; Сидельникова В. М., Сухих Г. Г. 2011 и др.).

Будучи полиэтиологичным осложнением беременности, его основу составляет нарушение

функции репродуктивной системы: нарушение процессов плацентации, дисбаланс экспрессии факторов роста, активность рецепторов клеточных мембран к гормонам репродуктивной системы и др. (Е. А. Насонов, 2004; П. А. Кирющенков, 2005; Сидельникова В. М., Антонов А. Г., 2006 и др.). При