



7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОТРОФИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Соколова Мария Георгиевна

канд. мед. наук, доцент,

Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова,

РФ, г. Санкт-Петербург

E-mail: sokolova.m08@mail.ru

IDENTIFICATION OF NEUROTROPHINS IN BLOOD SERUM WITH CHILDREN HAVING INFANTILE CEREBRAL PALSY

Sokolova Maria

associate professor, candidate of Medical Science,

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

Russia, Saint Petersburg

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 66 детей больных детским церебральным параличом (ДЦП). Выявлено, что уровень фактора роста нерва (NGF) и цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) в сыворотке крови выше у детей больных ДЦП с синдромом локально обусловленной эпилепсией, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) не имеет статистически значимых отличий от данных контрольной группы.

ABSTRACT

The article presents results of complex clinic-laboratorial examination of 66 patients with infantile cerebral palsy (ICP). It is found that the level of nerve growth factor (NGF) and ciliary neurotrophic factor (CNTF) in blood serum is higher

with ICP children with syndrome of localized associated epilepsy; brain-derived neurotrophic factor (BDNF) does not have statistically significant differences from data of control group.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; нейротрофический фактор головного мозга; фактор роста нерва; цилиарный нейротрофический фактор; локально обусловленная эпилепсия; иммуноферментный метод.

Keywords: infantile cerebral palsy; brain-derived neurotrophic factor; nerve growth factor; ciliary neurotrophic factor; localized associated epilepsy; immunoenzyme method.

Введение. Успехи нейроиммунологии открывают клиницистам новые перспективы в изучении нейротрофической регуляции нервной системы, что в дальнейшем, возможно, приведет к тому, что новые методы войдут в повседневную практику и будут использоваться для диагностики и лечения больных. Изучение процессов нейротрофической регуляции и роль нейротрофических факторов (НТФ), обеспечивающих жизнеспособность нейронов нервной системы, может дать ценную информацию для понимания механизмов нейропластичности мозга. НТФ — это полипептидные соединения, которые синтезируются нейронами и клетками глии и участвуют в регуляции процессов роста и дифференцировки нервной ткани [2, с. 1134]. Первым представителем этого класса белковых молекул является фактор роста нервов (nervegrowthfactor, NGF). В 1968 году учеными Ритой Леви-Монтальчини и Стэнли Коэном он был выделен и очищен до гомогенного состояния. Установлено, что NGF необходим для выживания и дифференцировки нейрональных клеток, он стимулирует рост аксонов и способствует их ветвлению [3, с. 70].

Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) первоначально был идентифицирован как трофический фактор парасимпатических нейронов 8-дневного куриного эмбриона. Предполагают, что CNTF является молекулой,

ассоциированной с повреждением ЦНС и обеспечивающей поврежденным нейронам трофическую поддержку и выживание после травмы [5, с. 10]. Исследования *in vitro* показали стимулирующую активность по отношению к нейронам сенсорных (заднекорешковых) ганглиев, мотонейронам и симпатическим нейронам [4, с. 40]. Известно, что CNTF также играет роль в дифференцировке глиальных клеток, а высокие концентрации CNTF могут индуцировать процесс апоптоза. Подобно другим нейротрофинам, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) участвует в развитии и сохранении нейронов мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. В период развития нервной системы он вовлечен в процесс формирования синапсов, процессы дифференцировки, созревания и выживания нейронов [7, с. 205]. Во взрослом организме одна из наиболее значимых ролей BDNF — нейропротекция, возможно, защита нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой аксотомией [8, с. 54].

Научные исследования последних лет доказывают, что детский церебральный паралич можно рассматривать как лонгитюдный патологический процесс, активно протекающий на протяжении всей жизни больного ребенка [1, с. 118]. Исследование нейротрофической регуляции у детей, больных ДЦП, позволит оценить баланс репаративно-деструктивных процессов в нервной ткани, выявить маркеры активности резидуального патологического процесса и уточнить звенья патогенеза этого заболевания.

Цель исследования: определение уровня нейротрофинов: нейротрофического фактора головного мозга, фактора роста нерва и цилиарного нейротрофического фактора в сыворотке крови детей, больных ДЦП, сопоставление данных иммуноферментного анализа с результатами клинично-неврологического и нейрофизиологического обследования.

Материалы и методы: На базе стационарного отделения «Хоспис (детский)» в г. Санкт-Петербурге было обследовано 66 пациентов в возрасте

5—10 лет с органическим поражением ЦНС перинатального генеза — дети, больные ДЦП. Анамнестические сведения обследуемых детей подтверждались данными соответствующих документов (выписные эпикризы из родильного дома, из стационаров и т. д.). Контрольную группу составляли 30 здоровых детей. Всем детям основной и контрольной группы проводилось клиничко-неврологическое, нейрофизиологическое (ЭЭГ) и лабораторное обследование. Электроэнцефалография проводилась на компьютерном энцефалографе. Наложение электродов осуществлялось по международной схеме “10x20”, монополярно с референтным электродом. Определение уровня BDNF, NGF и CNTF проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови с использованием коммерческих иммуноферментных наборов фирмы RayBiotech, Inc в соответствии с инструкциями производителя. Пороговые величины определения BDNF — 20 пг/мл, NGF-14 пг/мл, CNTF — 8 пг/мл. Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрического метода с вычислением t-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждения: Анализ анамнестических данных выявил у детей, больных ДЦП, в структуре следующие перинатальной патологии: в 47 % случаев гипоксически-ишемическое поражение, в 41 % — сочетанное гипоксически-ишемическое и инфекционное поражение ЦНС, в 7 % имела место травматическая миелопатия шейного отдела позвоночника и в 5 % случаев — сочетанное поражение ЦНС гипоксически-ишемического и интоксикационного характера (наркомания у матери). Клиничко-неврологические исследования выявили у всех детей двигательные нарушения в виде спастического тетрапареза (78 %), гемипареза (12 %), атаксически-атонического синдрома (10 %). Двигательные нарушения сочетались у 21 % детей с псевдобульбарным синдромом, у 26 % с гиперкинетическим синдромом и у 33 % с гипертензионно-гидроцефальным синдромом. Все дети имели выраженную задержку психомоторного и речевого развития. У 67 % детей имел место синдром локально обусловленной эпилепсии, подтвержденной ЭЭГ-исследованием. Это позволило выделить две группы: группа I — дети, больные

ДЦП без эпилепсии, и группа II — дети, больные ДЦП с локально обусловленной эпилепсией. Характер биоэлектрической активности головного мозга детей свидетельствовал о нарушениях функционального состояния, которые проявлялись диффузными изменениями потенциалов ЭЭГ и дисфункцией стволовых структур мозга различной степени выраженности: раздражением гипоталамических (69 %) и дизэнцефальных (20 %) образований.

При проведении анализа данных ИФА сыворотки крови было выявлено, что уровень BDNF у детей, больных ДЦП, не имеет достоверных различий в сравнении с контрольной группой ($U=162$; $p=0,42$). Однако диапазон значений находился в более широких границах (9080 пг/мл — 55940 пг/мл), чем в контрольной группе (16040 пг/мл — 41960 пг/мл). Также не выявлено достоверных различий при сопоставлении данных уровня BDNF у детей с локально обусловленной эпилепсией и без эпилепсии ($U=110$; $p=0,50$).

Уровень NGF у детей, больных ДЦП, имеет достоверные различия в сравнении с контрольной группой ($p=0,03$). Диапазон значений NGF находился в контрольной группе в границах (110 пг/мл — 1452 пг/мл), у больных (128 пг/мл — 8460 пг/мл). Анализ результатов CNTF в сыворотке крови выявил достоверные различия между группой II (дети, больные ДЦП с синдромом локально обусловленной эпилепсии) и контрольной группой ($U=72,5$; $p=0,037$). Диапазон значений CNTF находился в контрольной группе в границах (5,8 пг/мл — 62,9 пг/мл), в группе II — (28,5 пг/мл — 168,4 пг/мл). Не выявлено достоверных различий при сопоставлении данных уровня BDNF, NGF и CNTF в группе детей, больных ДЦП, по полу ($p=0,50$).

Повышенный уровень NGF и CNTF в крови показывает, что у детей, больных ДЦП с синдромом локальной эпилепсии, процессы деструкции и репарации нервной ткани протекают более активно, чем у здоровых детей. Исследования последних лет показали, что в очаге эпилептической активности часть нейронов подвергается деструкции, количество нейронов уменьшается. У больных эпилепсией была выявлена повышенная экспрессия рецепторов к НТФ [6, с. 24]. С одной стороны, активация нейротрофических факторов

(NGF, CNTF) обеспечивает трофическую поддержку поврежденным нейронам, ускоряет дифференцировку незрелых нейронов и приводит к усиленному спрутингу. Так, выявленный высокий уровень NGF можно рассматривать как компенсаторный механизм, который запускается в нервной ткани для поддержания жизнеспособности сохранившихся нейронов, которые вынуждены образовывать новые синаптические контакты. Повышенный синтез CNTF у детей с локально обусловленной эпилепсией направлен на поддержание жизнедеятельности нервной ткани, но одновременно с этим происходит активация процесса дифференцировки глиальных клеток — глиоза. Происходит частичное или полное замещение нейрональных клеток на глиальные элементы, что приводит к структурно-морфологическим изменениям в головном мозге с утратой отдельных функций. Это, безусловно, тормозит развитие нервной системы больного ребенка.

Выводы

Проведенное исследование показывает, что содержание BDNF в сыворотке крови у детей, больных ДЦП, не имел статистически значимых отличий от данных контрольной группы. Содержание NGF и CNTF в сыворотке крови у детей, больных ДЦП с синдромом локально обусловленной эпилепсии, имеет статистически значимые различия в сравнении с данными контрольной группы. NGF и CNTF можно рассматривать как биомаркер патологического процесса у детей, больных ДЦП, который отражает степень активности деструктивного процесса в ЦНС. Повышенное содержание CNTF в сыворотке крови у детей с локально обусловленной эпилепсией может указывать на активно протекающий процесс глиоза в ЦНС. Необходимо проводить дальнейший научный поиск для определения роли нейротрофинов в патогенезе неврологических нарушений у детей, больных ДЦП.

Список литературы:

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.