

УДК 616.8-053.32-008.9

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023114607-614>

Нейротрофический фактор головного мозга как потенциальный биомаркер неврологических нарушений у недоношенных детей

Н. В. Коротаева^{1, 2✉}, Л. И. Ипполитова¹, Е. Н. Иванцова¹, Е. С. Першина^{1, 2}

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

² Воронежская областная клиническая больница № 1 «Перинатальный центр», Воронеж, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Коротаева Наталья Владимировна, korotaeva.nv@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) — полипептид-гомомер, участвующий в процессах дифференцировки и развития нейронов головного мозга, регуляции процессов нейрогенеза, подавлении апоптоза, ремоделирования гипоксически поврежденных нейронов, угнетении процессов нейротоксичности. Известно, что недоношенность связана с повышенной заболеваемостью и смертностью, а на исходы данного состояния влияют как антенатальные, так и постнатальные факторы. У новорожденных, рожденных на 29–35 неделе гестации наблюдается уменьшение серого и белого вещества коры головного мозга в доношенном эквиваленте, что влияет на долгосрочные исходы развития нервной системы. В настоящее время существует мало данных об уровне BDNF в критический период роста нейронов, особенно у недоношенных детей. Именно поэтому в данном обзоре анализируются и обобщаются сведения отечественных и зарубежных публикаций последних 5 лет, посвященных исследованию структуры и роли нейротрофического фактора головного мозга в процессах формирования когнитивных способностей у недоношенных новорожденных, а также возможности использования BDNF в качестве потенциального этиологического фактора возникновения осложнений, связанных с недоношенностью.

Заключение. Необходимы дальнейшие долгосрочные исследования для оценки уровня BDNF в крови новорожденных детей в качестве потенциального биомаркера неврологических нарушений с последующей возможностью использования их в клинической практике.

Ключевые слова: *нейротрофический фактор головного мозга; недоношенность; когнитивные нарушения*

Для цитирования:

Коротаева Н. В., Ипполитова Л. И., Иванцова Е. Н., Першина Е. С. Нейротрофический фактор головного мозга как потенциальный биомаркер неврологических нарушений у недоношенных детей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 4. С. 607–614. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114607-614>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023114607-614>

Brain Derived Neurotrophic Factor as Potential Biomarker of Neurologic Disorders in Premature Children

Natal'ya V. Korotayeva^{1,2}✉, Lyudmila I. Ippolitova¹, Elena N. Ivantsova¹, Elena S. Pershina^{1,2}

¹ N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

² Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1 "Perinatal Center", Voronezh, Russian Federation

Corresponding author: Natal'ya V. Korotayeva, korotayeva.nv@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is a polypeptide homodimer involved in the processes of differentiation and development of brain neurons, regulation of neurogenesis, suppression of apoptosis, remodeling of hypoxically damaged neurons, inhibition of neurotoxic processes. Prematurity is known to be associated with enhanced morbidity and mortality, and the outcomes of this condition are influenced by both antenatal and postnatal factors. The infants born at 29–35 gestation weeks have reduced amount of the gray and white matter of cerebral cortex in the full-term equivalent, which affects further development of the nervous system. Currently, little data exist on the BDNF level in the critical period of neuron growth, especially in premature infants. That is why this review analyzes and generalizes the information from the domestic and international publications of the last 5 years devoted to investigation of the structure and role of the brain derived neurotrophic factor in the formation of cognitive abilities in premature newborns, and also the possibility of using BDNF as a potential etiological factor of complications associated with prematurity.

CONCLUSION: Further long-term studies are needed to assess the level of BDNF in the blood of newborn children as a potential biomarker of neurological disorders with the further possibility of using them in clinical practice.

Keywords: *brain derived neurotrophic factor; prematurity; cognitive impairment*

For citation:

Korotayeva N. V., Ippolitova L. I., Ivantsova E. N., Pershina E. S. Brain Derived Neurotrophic Factor as Potential Biomarker of Neurologic Disorders in Premature Children. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023; 11(4):607–614. <https://doi.org/HMJ2023114607-614>.

Актуальность

Нейротрофины (NTs) — фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофины 4 и 5 (NT-4/5) — представляют собой семейство белков, которые играют важную роль в развитии центральной и периферической нервной систем [1, 2]. Нейротрофины способствуют росту, выживанию, пролиферации и миграции нейронов, регулируют синтез и секрецию нейротрансмиттеров, способствуют развитию синаптической пластичности, и, кроме того, модулируют иммунные клетки [3–5].

Особое внимание специалистов к данному семейству факторов роста обуславливается тем, что нейротрофины, согласно проведенным исследованиям, защищают от апоптотической гибели нейронов, что было показано на примере снижения повреждения головного мозга после экзогенного введения BDNF [6–8]. Однако его короткий период полувыведения, трудности прохождения гематоэнцефалического барьера после периферического введения, ограниченная доступность и отсутствие данных об эффективных и безопасных дозировках препятствуют клиническому применению и разработке эффективных средств доставки данного белка в мозг.

В организме BDNF синтезируется в нескольких популяциях нейронов и глиальных клеток, а также экспрессируется в других тканях (например, иммунных клетках и эндотелии сосудов), хотя вклад последних в циркулирующий пул ограничен [9, 10].

В головном мозге максимальные концентрации данного нейротрофина наблюдаются в мозжечке, миндалинах, гиппокампе, спинном мозге, неокортексе, полосатом теле, гипоталамусе [11]. Примечательно, что экспрессия BDNF в гиппокампе и коре достигает своего наивысшего уровня во время развития нейронов, особенно на 5 месяце внутриутробного развития и на 2 месяце постнатального периода [11]. Тромбоциты хранят большую часть BDNF крови и высвобождают данный белок при активации в месте травматического повреждения, чтобы облегчить восстановление периферических нервов или других тканей, где уже дан-

ный белок связывается с тропомиозиновым тирозинкиназным рецептором (TrkB) и рецептором p75NTR [12]. BDNF присутствует как в пре-, так и в постсинаптических участках, облегчая высвобождение нейротрансмиттеров и стимулируя функцию ионных передатчиков и NMDA — рецепторов [13]. В целом, BDNF, по видимому, усиливает возбуждающие (глутаматергические) синапсы и ослабляет тормозящие (ГАМК-ергические) синапсы [14].

BDNF, как все нейротрофины, преодолевает гематоэнцефалический барьер в обоих направлениях, что было показано в исследовании Karege и др., где концентрации данного белка были аналогичны изменениям в головном мозге [15, 16]. В дополнение к своим локальным эффектам в центральной и периферической нервной системе, BDNF играет важную роль и в других тканях: экзогенное введение модулирует секрецию глюкогона и гомеостаз глюкозы [17].

Известно, что недоношенность связана с повышенной заболеваемостью и смертностью, а на исходы данного состояния влияют как антенатальные, так и постнатальные факторы. Объем коры головного мозга детей, рожденных раньше срока, увеличивается почти в четыре раза между 29–35 неделями беременности, что является критическим периодом для роста и миграции нейронов: у младенцев, рожденных в этот период гестации, наблюдается уменьшение серого и белого вещества коры головного мозга в доношенном эквиваленте, вторичное по отношению к апоптозу и атрофии нейронов, что влияет на долгосрочные исходы развития нервной системы [18].

Существует мало данных об уровне BDNF в критический период роста нейронов, особенно у недоношенных детей. На сегодняшний день известно, что концентрации BDNF у детей, рожденных преждевременно, ниже по сравнению с доношенными, а в пуповинной крови уровень данного белка пропорционально увеличивается с гестационным возрастом [19, 20]. Крупное исследование, проведенное R. Rao и др., показало, что концентрация BDNF у недоношенных детей падает на 2 сутки жизни, достигая первоначального значения на 6, постепенно возрастая на 30 и 60 сутки

постнатальной жизни [21]. Кроме того, концентрации BDNF коррелируют с факторами, влияющими на результаты развития нервной системы: антенатальные и постнатальные стероиды, ретинопатия недоношенных были определены как значимые факторы в многофакторном анализе. Авторы статьи отмечают, что уровень BDNF в пуповинной крови значительно выше у младенцев, матери которых прошли полный курс антенатальной стероидной терапии, кроме того, показатель данного белка у таких детей достоверно выше и после первой недели жизни [21]. Так как BDNF экспрессируется в зрительной коре и сетчатке, играя важную роль в развитии зрительной пластичности, доказано [22], что BDNF был значимо снижен у младенцев с развившейся ретинопатией недоношенных (РН). Но будут ли низкие концентрации BDNF считаться маркером тяжелой РН, еще предстоит определить в будущих исследованиях.

В настоящее время существует ряд работ, подтверждающих связь между особенностями течения беременности и родов с уровнем BDNF у детей. Например, дефицит железа у матери на поздних сроках беременности оказывает косвенное влияние на снижение концентрации данного нейротрофина в гиппокампе плода [23], материнская диета с низким содержанием белка может вызвать ослабление базальной экспрессии нейротрофического фактора мозга, необходимого для обучения и памяти [24], а тяжелая депрессия у беременных женщин может негативно повлиять на уровень BDNF плода [25]. Есть исследования, подтверждающие, что уровень сывороточного BDNF у новорожденных, извлеченных путем операции кесарево сечение, ниже, чем у детей, извлеченных естественным путем. Данный факт следует рассматривать, как неблагоприятный прогностический фактор в период ранней неонатальной адаптации и в более старшем возрасте.

Обращает на себя внимание интересная связь между материнским ожирением и уровнем BDNF вскоре после рождения, что является достаточно актуальным, так как в связи с увеличением числа женщин с ожирением в репродуктивном возрасте значительно усилились опасения по поводу влия-

ния ожирения на детей, рожденных от этих женщин. Первоначально, в исследовании на мышцах Tozuka, и др. показали [23], что материнское ожирение приводит к значительному снижению уровня BDNF в гиппокампе в течение раннего постнатального периода потомства, кроме того, потомство от таких мышей имело меньше ветвей нейронов в гиппокампе и, следовательно, имело нарушенную гиппокамп-зависимую когнитивную функцию, отвечающую за пространственное обучение. В дальнейшем, такие выводы подтвердились и в других исследованиях на человеческой популяции [26, 27].

Материнское ожирение имеет тесную связь с гестационным сахарным диабетом, который создает провоспалительное состояние, вызывающее снижение процессов экспрессии BDNF. Данный каскад реакций снижает возбудимость нейронов гиппокампа и, следовательно, изменяет поведение и нервное развитие потомства в более позднем возрасте [28, 29]. Будущие исследования должны оценить, может ли контроль гликемии матери и плода во время позднего внутриутробного развития предотвратить эти неблагоприятные взаимодействия [30].

Несмотря на недавние достижения в области интенсивной терапии новорожденных, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) остается основной причиной смертности и неврологической инвалидности у недоношенных детей [31]. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) считается перспективным направлением, так как при данной методике защита от тяжелого неонатального внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) идет по паракринному, а не регенеративному механизму, однако долгое время не было точно ясно, какие паракринные факторы задействованы. Согласно проведенному исследованию S. Y. Ahn, и др. BDNF, секретируемый трансплантированными МСК, является одним из критических паракринных факторов, играющих ключевую роль в ослаблении тяжелых поражений головного мозга, вызванных ВЖК, у новорожденных крыс [32].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является еще одним достаточно распространенным заболеванием у недоношенных де-

тей, что подвергает их наибольшему риску необходимости в длительной госпитализации. В настоящее время неонатологи не могут предоставить родителям недоношенных детей точные прогнозы относительно их ребенка, что наталкивает исследователей на поиск и анализ биомаркеров, которые могли бы быть полезными для прогнозирования долгосрочных респираторных исходов. S. L. Simpson, и др. в своей работе продемонстрировали связь между низкими уровнями BDNF и NGF в сыворотке при рождении и худшими клиническими исходами в неонатальный период у детей с подтвержденной БЛД (более длительная потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких и кислородной поддержке) [33].

Помимо использования BDNF как предиктора развития тех или иных состояний в условиях интенсивной терапии на этапе стационара, множество исследований демонстрирует прогностическую значимость данного белка у новорожденных детей в будущем [34]. Исследование «случай-контроль», в котором изучалась взаимосвязь между уровнями в крови нейродегенеративных биомаркеров и поздним развитием расстройств аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), шизофрении и биполярных расстройств, продемонстрировало, что более низкий уровень BDNF в крови был значимо связан с повышенным шансом (отношение шансов — 1,15) развития РАС ($p = 0,001$) [35].

Данные нескольких работ свидетельствуют о том, что недоношенные дети с более высоким уровнем BDNF имеют более низкие шансы отставания в когнитивном, двигательном и социальном развитии [36]. По результатам исследования Самсоновой Т. В. было выявлено, что недоношенные дети в возрасте 3 месяцев, которые не демонстрировали положительную неврологическую динамику на фоне лечения, имели более низкие концентрации BDNF по сравнению с контрольной группой. Кроме того, подростки в возрасте от 15 до 17 лет, ранее перенесшие перинатальное поражение ЦНС, также имели достоверно низкий уровень данного нейротрофина по сравнению со здоровыми подростками [37].

Заключение

Согласно данным проанализированной литературы, можно сделать вывод о том, что уровень нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови стоит рассматривать как потенциальный этиологический фактор возникновения осложнений, связанных с недоношенностью, которые, по-видимому, требуют дальнейших исследований для подтверждения или опровержения этой гипотезы. Кроме того, необходимы долгосрочные исследования для оценки уровня нейротрофического фактора головного мозга в крови новорожденных детей в качестве потенциального биомаркера неврологических нарушений с последующей возможностью использования их в клинической практике.

Список источников

1. McAllister A.K. Neurotrophins and neuronal differentiation in the central nervous system // *Cell. Mol. Life Sci.* 2001. Vol. 58, No. 8. P. 1054–1060. doi: [10.1007/PL00000920](https://doi.org/10.1007/PL00000920)
2. Ernfors P. Local and target-derived actions of neurotrophins during peripheral nervous system development // *Cell. Mol. Life Sci.* 2001. Vol. 58, No. 8. P. 1036–1044. doi: [10.1007/PL00000918](https://doi.org/10.1007/PL00000918)
3. Chao M.V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways // *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. Vol. 4, No. 4. P. 299–309. doi: [10.1038/nrn1078](https://doi.org/10.1038/nrn1078)
4. Twiss J.L., Chang J.H., Schanen N.C. Pathophysiological mechanisms for actions of the neurotrophins // *Brain Pathol.* 2006. Vol. 16, No. 4. P. 320–332. doi: [10.1111/j.1750-3639.2006.00039.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2006.00039.x)
5. Hennigan A., O'Callaghan R.M., Kelly A.M. Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. Vol. 35, No. Pt2. P. 35. 424–427. doi: [10.1042/BST0350424](https://doi.org/10.1042/BST0350424)
6. Miller F.D., Kaplan D.R. Neurotrophin signalling pathways regulating neuronal apoptosis // *Cell. Mol. Life Sci.* 2001. Vol. 58, No. 8. P. 1045–1053. doi: [10.1007/PL00000919](https://doi.org/10.1007/PL00000919)
7. Husson I., Rangon C.-M., Lelièvre V., et al. BDNF-induced white matter neuroprotection and stage-dependent neuronal survival following a neonatal excitotoxic challenge // *Cereb. Cortex.* 2005. Vol. 15, No. 3. P. 250–261. doi: [10.1093/cercor/bhh127](https://doi.org/10.1093/cercor/bhh127)
8. Almlí C.R., Levy T.J., Han B.H., et al. BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia // *Exp. Neurol.* 2000. Vol. 166, No. 1. P. 99–114. doi: [10.1006/exnr.2000.7492](https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7492)

9. Karege F., Bondolfi G., Gervasoni N., et al. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity // *Biol. Psychiatry*. 2005. Vol. 57, No. 9. P. 1068–1072. doi: [10.1016/j.biopsych.2005.01.008](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.008)
10. Radka S.F., Holst P.A., Fritsche M., et al. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay // *Brain Res*. 1996. Vol. 709, No. 1. P. 122–301. doi: [10.1016/0006-8993\(95\)01321-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01321-0)
11. Benarroch E.E. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance // *Neurology*. 2015. Vol. 84, No. 16. P. 1693–1704. doi: [10.1212/WNL.0000000000001507](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001507)
12. Sato C. Releasing Mechanism of Neurotrophic Factors Via Polysialic Acid // *Vitam. Horm.* 2017. Vol. 104. P. 89–112. doi: [10.1016/bs.vh.2016.11.004](https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.11.004)
13. Saghazadeh A., Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor levels in autism: a systematic review and meta-analysis // *J. Autism Dev. Disord.* 2017. Vol. 47, No. 4. P. 1018–1029. doi: [10.1007/s10803-016-3024-x](https://doi.org/10.1007/s10803-016-3024-x)
14. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor // *Growth Factors*. 2004. Vol. 22, No. 3. P. 123–131. doi: [10.1080/08977190410001723308](https://doi.org/10.1080/08977190410001723308)
15. Pan W., Banks W.A., Fasold M.B., et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier // *Neuropharmacology*. 1998. Vol. 37, No. 12. P. 1553–1561. doi: [10.1016/s0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00141-5)
16. Karege F., Schwald M., Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets // *Neurosci. Lett.* 2002. Vol. 328, No. 3. P. 261–264. doi: [10.1016/s0304-3940\(02\)00529-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00529-3)
17. Hanyu O., Yamatani K., Ikarashi T., et al. Brain-derived neurotrophic factor modulates glucagon secretion from pancreatic alpha cells: its contribution to glucose metabolism // *Diabetes Obes. Metab.* 2003. Vol. 5, No. 1. P. 27–37. doi: [10.1046/j.1463-1326.2003.00238.x](https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2003.00238.x)
18. Mewes A.U., Huppi P.S., Als H., et al. Regional brain development in serial magnetic resonance imaging of low-risk preterm infants // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118, No. 1. P. 23–33. doi: [10.1542/peds.2005-2675](https://doi.org/10.1542/peds.2005-2675)
19. 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. Vol. 53, No. 6. P. 965–969. doi: [10.1203/01.PDR.0000061588.39652.26](https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000061588.39652.26)
20. Krey F.C., Stocchero B.A., Creutzberg K.C., et al. Neurotrophic Factor Levels in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Neurol.* 2021. Vol. 12. P. 643576. doi: [10.3389/fneur.2021.643576](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.643576)
21. Rao R., Mashburn C.B., Mao J., et al. Brain-derived neurotrophic factor in infants <32 weeks gestational age: correlation with antenatal factors and postnatal outcomes // *Pediatr. Res.* 2009. Vol. 65, No. 5. P. 548–552. doi: [10.1203/PDR.0b013e31819d9ea5](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819d9ea5)
22. Caleo M., Maffei L. Neurotrophins and plasticity in the visual cortex // *Neuroscientist*. 2002. Vol. 8, No. 1. P. 52–61. doi: [10.1177/10738584020080110](https://doi.org/10.1177/10738584020080110)
23. Tozuka Y., Kumon M., Wada E., et al. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring // *Neurochem. Int.* 2010. Vol. 57, No. 3. P. 235–247. doi: [10.1016/j.neuint.2010.05.015](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.05.015)
24. Marwarha G., Claycombe-Larson K., Schommer J., et al. Maternal low-protein diet decreases brain-derived neurotrophic factor expression in the brains of the neonatal rat offspring // *J. Nutr. Biochem.* 2017. Vol. 45. P. 54–66. doi: [10.1016/j.jnutbio.2017.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.03.005)
25. Sonmez E.O., Uguz F., Sahingoz M., et al. Effect of Maternal Depression on Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Fetal Cord Blood // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2019. Vol. 17, No. 2. P. 308–313. doi: [10.9758/cpn.2019.17.2.308](https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.308)
26. Ghassabian A., Sundaram R., Chahal N., et al. Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development // *Dev. Psychopathol.* 2017. Vol. 29, No. 4. P. 1499–1511. doi: [10.1017/S0954579417000414](https://doi.org/10.1017/S0954579417000414)
27. Yeung E., Sundaram R., Ghassabian A., et al. Parental Obesity and Early Childhood Development // *Pediatrics*. 2017. Vol. 139, No. 2. P. e20161459. doi: [10.1542/peds.2016-1459](https://doi.org/10.1542/peds.2016-1459)
28. Su C.-H., Liu T.-Y., Chen I.-T., et al. Correlations between serum BDNF levels and neurodevelopmental outcomes in infants of mothers with gestational diabetes // *Pediatr. Neonatol.* 2021. Vol. 62, No. 3. P. 298–304. doi: [10.1016/j.pedneo.2020.12.012](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.12.012)
29. Piazza F.V., Segabinazi E., Ferreira de Meireles A.L., et al. Severe Uncontrolled Maternal Hyperglycemia Induces Microsomia and Neurodevelopment Delay Accompanied by Apoptosis, Cellular Survival, and Neuroinflammatory Deregulation in Rat Offspring Hippocampus // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2019. Vol. 39, No. 3. P. 401–414. doi: [10.1007/s10571-019-00658-8](https://doi.org/10.1007/s10571-019-00658-8)
30. Guzzardi M.A., Sanguinetti E., Bartoli A., et al. Elevated glycemia and brain glucose utilization predict BDNF lowering since early life // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2018. Vol. 38, No. 3. P. 447–455. doi: [10.1177/0271678X17697338](https://doi.org/10.1177/0271678X17697338)
31. Vohr B.R., Wright L.L., Dusick A.M., et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994 // *Pediatrics*. 2000. Vol. 105, No. 6. P. 1216–1226. doi: [10.1542/peds.105.6.1216](https://doi.org/10.1542/peds.105.6.1216)
32. Ahn S.Y., Chang Y.S., Sung D.K., et al. Pivotal Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor Secreted by Mesenchymal Stem Cells in Severe Intraventricular Hemorrhage in Newborn Rats // *Cell Transplant.* 2017. Vol. 26, No. 1. P. 145–156. doi: [10.3727/096368916X692861](https://doi.org/10.3727/096368916X692861)

33. Simpson S.L., Grayson S., Peterson J.H., et al. Serum neurotrophins at birth correlate with respiratory and neurodevelopmental outcomes of premature infants // *Pediatr. Pulmonol.* 2019. Vol. 54, No. 3. P. 303–312. doi: [10.1002/ppul.24218](https://doi.org/10.1002/ppul.24218)
34. Ефимова В.Л. Влияние нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) на развитие мозга ребенка (обзор зарубежных источников) // *Комплексные исследования детства.* 2022. Т. 4, № 1. С. 54–60. doi: [10.33910/2687-0223-2022-4-1-54-60](https://doi.org/10.33910/2687-0223-2022-4-1-54-60)
35. Skogstrand K., Hagen C.M., Borbye-Lorenzen N., et al. Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders // *Transl. Psychiatry.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 252. doi: [10.1038/s41398-019-0587-2](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0587-2)
36. Ghassabian A., Sundaram R., Chahal N., et al. Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development // *Dev. Psychopathol.* 2017. Vol. 29, No. 4. P. 1499–1511. doi: [10.1017/S0954579417000414](https://doi.org/10.1017/S0954579417000414)
37. Самсонова Т.В. Продукция нейротрофического фактора головного мозга у детей с перинатальными поражениями ЦНС и их отдаленными последствиями // *Вопросы современной педиатрии.* 2006. Т. 5, № 1S. P. 516.

References

- McAllister AK. Neurotrophins and neuronal differentiation in the central nervous system. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(8):1054–60. doi: [10.1007/PL00000920](https://doi.org/10.1007/PL00000920)
- Ernfors P. Local and target-derived actions of neurotrophins during peripheral nervous system development. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(8):1036–44. doi: [10.1007/PL00000918](https://doi.org/10.1007/PL00000918)
- Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(4):299–309. doi: [10.1038/nrn1078](https://doi.org/10.1038/nrn1078)
- Twiss JL, Chang JH, Schanen NC. Pathophysiological mechanisms for actions of the neurotrophins. *Brain Pathol.* 2006;16(4):320–32. doi: [10.1111/j.1750-3639.2006.00039.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2006.00039.x)
- Hennigan A, O'Callaghan RM, Kelly AM. Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(Pt 2):424–7. doi: [10.1042/BST0350424](https://doi.org/10.1042/BST0350424)
- Miller FD, Kaplan DR. Neurotrophin signalling pathways regulating neuronal apoptosis. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(8):1045–53. doi: [10.1007/PL00000919](https://doi.org/10.1007/PL00000919)
- Husson I, Rangan CM, Lelièvre V, et al. BDNF-induced white matter neuroprotection and stage-dependent neuronal survival following a neonatal excitotoxic challenge. *Cereb Cortex.* 2005;15(3):250–61. doi: [10.1093/cercor/bhh127](https://doi.org/10.1093/cercor/bhh127)
- Almli CR, Levy TJ, Han BH, et al. BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia. *Exp Neurol.* 2000;166(1):99–114. doi: [10.1006/exnr.2000.7492](https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7492)
- Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, et al. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry.* 2005;57(9):1068–72. doi: [10.1016/j.biopsych.2005.01.008](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.008)
- Radka SF, Holst PA, Fritsche M, et al. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res.* 1996;709(1):122–301. doi: [10.1016/0006-8993\(95\)01321-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01321-0)
- Benarroch EE. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology.* 2015;84(16):1693–704. doi: [10.1212/WNL.0000000000001507](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001507)
- Sato C. Releasing Mechanism of Neurotrophic Factors via Polysialic Acid. *Vitam Horm.* 2017;104:89–112. doi: [10.1016/bs.vh.2016.11.004](https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.11.004)
- Saghazadeh A, Rezaei N. Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Autism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord.* 2017;47(4):1018–29. doi: [10.1007/s10803-016-3024-x](https://doi.org/10.1007/s10803-016-3024-x)
- Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors.* 2004;22(3):123–31. doi: [10.1080/08977190410001723308](https://doi.org/10.1080/08977190410001723308)
- Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998;37(12):1553–61. doi: [10.1016/s0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00141-5)
- Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.* 2002;328(3):261–4. doi: [10.1016/s0304-3940\(02\)00529-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00529-3)
- Hanyu O, Yamatani K, Ikarashi T, et al. Brain-derived neurotrophic factor modulates glucagon secretion from pancreatic alpha cells: its contribution to glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5(1):27–37. doi: [10.1046/j.1463-1326.2003.00238.x](https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2003.00238.x)
- Mewes AU, Hüppi PS, Als H, et al. Regional brain development in serial magnetic resonance imaging of low-risk preterm infants. *Pediatrics.* 2006;118(1):23–33. doi: [10.1542/peds.2005-2675](https://doi.org/10.1542/peds.2005-2675)
- Chouthai NS, 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. doi: [10.1203/01.PDR.0000061588.39652.26](https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000061588.39652.26)
- Krey FC, Stocchero BA, Creutzberg KC, et al. Neurotrophic Factor Levels in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:643576. doi: [10.3389/fneur.2021.643576](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.643576)
- 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):548–52. doi: [10.1203/PDR.0b013e31819d9ea5](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819d9ea5)
- Caleo M, Maffei L. Neurotrophins and plasticity in the visual cortex. *Neuroscientist.* 2002;8(1):52–61. doi: [10.1177/107385840200800110](https://doi.org/10.1177/107385840200800110)
- Tozuka Y, Kumon M, Wada E, et al. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem Int.* 2010;57(3):235–47. doi: [10.1016/j.neuint.2010.05.015](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.05.015)
- Marwarha G, Claycombe-Larson K, Schommer J, et al. Maternal low-protein diet decreases brain-derived

- neurotrophic factor expression in the brains of the neonatal rat offspring. *J Nutr Biochem.* 2017;45: 54–66. doi: [10.1016/j.jnutbio.2017.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.03.005)
25. Sonmez EO, Uguz F, Sahingoz M, et al. Effect of Maternal Depression on Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Fetal Cord Blood. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017;17(2):308–13. doi: [10.9758/cpn.2019.17.2.308](https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.308)
 26. Ghassabian A, Sundaram R, Chahal N, et al. Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development. *Dev Psychopathol.* 2017;29(4):1499–511. doi: [10.1017/S0954579417000414](https://doi.org/10.1017/S0954579417000414)
 27. Yeung EH, Sundaram R, Ghassabian A, et al. Parental Obesity and Early Childhood Development. *Pediatrics.* 2017;139(2):e20161459. doi: [10.1542/peds.2016-1459](https://doi.org/10.1542/peds.2016-1459)
 28. Su C–H, Liu T–Y, Chen I–T, et al. Correlations between serum BDNF levels and neurodevelopmental outcomes in infants of mothers with gestational diabetes. *Pediatr Neonatol.* 2021;62(3):298–304. doi: [10.1016/j.pedneo.2020.12.012](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.12.012)
 29. Piazza FV, Segabinazi E, Ferreira de Meireles AL, et al. Severe Uncontrolled Maternal Hyperglycemia Induces Microsomnia and Neurodevelopment Delay Accompanied by Apoptosis, Cellular Survival, and Neuroinflammatory Deregulation in Rat Offspring Hippocampus. *Cell Mol Neurobiol.* 2019; 39(3):401–14. doi: [10.1007/s10571-019-00658-8](https://doi.org/10.1007/s10571-019-00658-8)
 30. Guzzardi MA, Sanguinetti E, Bartoli A, et al. Elevated glycemia and brain glucose utilization predict BDNF lowering since early life. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(3):447–55. doi: [10.1177/0271678X17697338](https://doi.org/10.1177/0271678X17697338)
 31. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics.* 2000; 105(6):1216–26. doi: [10.1542/peds.105.6.1216](https://doi.org/10.1542/peds.105.6.1216)
 32. Ahn SY, Chang YS, Sung DK, et al. Pivotal Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor Secreted by Mesenchymal Stem Cells in Severe Intraventricular Hemorrhage in Newborn Rats. *Cell Transplant.* 2017; 26(1):145–56. doi: [10.3727/096368916X692861](https://doi.org/10.3727/096368916X692861)
 33. Simpson SL, Grayson S, Peterson JH, et al. Serum neurotrophins at birth correlate with respiratory and neurodevelopmental outcomes of premature infants. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(3):303–12. doi: [10.1002/ppul.24218](https://doi.org/10.1002/ppul.24218)
 34. Efimova VL. Human brain-derived neurotrophic factor and the development of a child's brain: Foreign literature review. *Comprehensive Child Studies.* 2022;4(1):54–60. (In Russ). doi: [10.33910/2687-0223-2022-4-1-54-60](https://doi.org/10.33910/2687-0223-2022-4-1-54-60)
 35. Skogstrand K, Hagen CM, Borbye–Lorenzen N, et al. Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):252. doi: [10.1038/s41398-019-0587-2](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0587-2)
 36. Ghassabian A, Sundaram R, Chahal N, et al. Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development. *Dev Psychopathol.* 2017;29(4):1499–511. doi: [10.1017/S0954579417000414](https://doi.org/10.1017/S0954579417000414)
 37. Samsonova TV. Produktiya neyrotroficheskogo faktora golovnoy mozga u detey s perinatal'nymi porazheniyami tsentral'noy nervnoy sistemy i ikh otdalennymi posledstviyami. *Voprosy Sovremennoj Peditrii.* 2006;5(1S):516. (In Russ).

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Информация об авторах:

✉ **Коротаева Наталья Владимировна** — канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии и педиатрии; врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, SPIN: 6178-8830, <https://orcid.org/0000-0001-5859-7717>, e-mail: korotaeva.nv@mail.ru

Ипполитова Людмила Ивановна — д-р мед. наук, заведующий кафедрой неонатологии и педиатрии; главный внештатный неонатолог Воронежской области, SPIN: 7271-3362, <https://orcid.org/0000-0001-7076-0484>, e-mail: liippolitova@okb-vrn.ru

Иванцова Елена Николаевна — ординатор кафедры неонатологии и педиатрии, SPIN: 9351-6170, <https://orcid.org/0000-0001-8979-3454>, e-mail: elena.iwanczowa-lena@yandex.ru

Першина Елена Сергеевна — ассистент кафедры неонатологии и педиатрии; врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, SPIN: 8276-0566, <https://orcid.org/0000-0003-2182-1062>, e-mail: pershina.elenasergeevna@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Information about the authors:

✉ **Natal'ya V. Korotayeva** — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neonatology and Pediatrics; Neonatologist of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants, SPIN: 6178-8830, <https://orcid.org/0000-0001-5859-7717>, e-mail: korotaeva.nv@mail.ru

Lyudmila I. Ippolitova — MD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Neonatology and Pediatrics; Chief Freelance Neonatologist of the Voronezh Region, SPIN: 7271-3362, <https://orcid.org/0000-0001-7076-0484>, e-mail: liippolitova@okb-vm.ru

Elena N. Ivantsova — Resident of the Department of Neonatology and Pediatrics, SPIN: 9351-6170, <https://orcid.org/0000-0001-8979-3454>, e-mail: elena.iwanczowa-lena@yandex.ru

Elena S. Pershina — Assistant of the Department of Neonatology and Pediatrics; Neonatologist of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants, SPIN: 8276-0566, <https://orcid.org/0000-0003-2182-1062>, e-mail: pershina.elenasergeevna@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Рукопись получена: 16.11.2022

Received: 16.11.2022

Рукопись одобрена: 01.12.2023

Accepted: 01.12.2023

Опубликована: 31.12.2023

Published: 31.12.2023