

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИОФИБРИЛЛЯРНОГО КИСЛОГО ПРОТЕИНА У БЕРЕМЕННЫХ С ПОСТКОММОЦИОННЫМ СИНДРОМОМ

Симрок В.В., Цыганенко И.В.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»
Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики, Луганск

Резюме

Цель работы: изучение уровня астроглиального нейроспецифического белка – глиофибриллярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови беременных с посткоммоционным синдромом (ПКС) после легкой закрытой черепно-мозговой травмы в качестве маркера состояния гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и предиктора развития акушерских и перинатальных осложнений. **Материалы и методы.** Для оценки влияния физиологических изменений во время беременности на проницаемость ГЭБ и состояние астроцитов головного мозга иммуноферментным методом исследовали содержание GFAP в сыворотке крови 93 женщин: у 41 беременной с ПКС (основная группа), у 31 соматически здоровой беременной (группа сравнения), у 21 небеременной репродуктивного возраста (группа контроля). **Результаты.** У здоровых беременных уровень GFAP практически не отличался от его значений у небеременных репродуктивного возраста и не превышал пороговой величины 4,0 нг/мл. У большинства же беременных с ПКС (70,73%) значения GFAP были выше порогового уровня с I триместра и имели тенденцию к повышению в последующем, что свидетельствует об иммунологической сенсibilизации. **Заключение.** В акушерской и неврологической практике беременным с ПКС рекомендуется исследование GFAP в сыворотке крови иммуноферментным методом в качестве маркера иммунологической сенсibilизации и предиктора осложнений беременности, родов и ухудшения неврологического статуса.

Ключевые слова

Беременные, посткоммоционный синдром, глиофибриллярный кислый протеин.

Статья поступила: 05.09.2017 г.; в доработанном виде: 27.10.2017 г.; принята к печати: 08.12.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Симрок В.В., Цыганенко И.В. Особенности метаболизма глиофибриллярного кислого протеина у беременных с посткоммоционным синдромом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 43-47. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.043-047.

METABOLISM OF GLIOFIBRILLARY ACIDIC PROTEIN IN PREGNANT WOMEN WITH POST-CONCUSSION SYNDROME

Simrok V.V., Tsyganenko I.V.

Lugansk State Medical University named after Saint Luke,
Health Ministry of Lugansk People's Republic, Lugansk**Summary**

The aim: to evaluate the astroglial neurospecific protein – gliofibrillary acidic protein (GFAP) in the blood serum of pregnant women with post-concussion syndrome (PCS) resulted from a mild closed brain injury. The serum level of GFAP was earlier proposed to be used as a marker of the state of the blood-brain barrier (BBB) and a predictor of obstetric and perinatal complications. *Materials and methods.* To evaluate the permeability of the BBB and the integrity of astrocytes during pregnancy, we measured GFAP (using the enzyme immunoassay) in the sera of 93 women: 41 with PCS (main group), 31 somatically healthy pregnant women (comparison group), and 21 non-pregnant women of the reproductive age (control group). *Results.* In healthy pregnant women, the level of GFAP did not significantly differ from that in the non-pregnant women and did not exceed a threshold value of 4.0 ng/ml. In most of the pregnant women with PCS (70.73%), the GFAP values exceeded the threshold level starting from the first trimester and tended to increase subsequently, which was indicative of immunological sensitization. *Conclusion.* In the obstetric and neurological practice, pregnant women with PCS are recommend to be tested for their serum GFAP as a marker of immunological sensitization and a predictor of pregnancy and delivery complications as well as neurological deterioration.

Key words

Pregnant women, post-concussion syndrome, gliofibrillary acidic protein.

Received: 05.09.2017; **in the revised form:** 27.10.2017; **accepted:** 08.12.2017.**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Simrok V.V., Tsyganenko I.V. Metabolism of gliofibrillary acidic protein in pregnant women with post-concussion syndrome. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (4): 43-47 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.043-047.

Corresponding author

Address: ul. 50-letiya Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045.
E-mail: kosenkoira@list.ru (Tsyganenko I.V.).

Введение

Основной причиной развития заболеваний центральной нервной системы является посткоммоционный синдром (ПКС), развивающийся после полученной черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Данные ВОЗ свидетельствуют, что частота ЧМТ составляет 1,1-7,4 на 1000 населения, в том числе в западных странах – от 1,03 до 2,00 на 1000 населения, а в России – 4,0 на 1000 населения [1]. Частая причина травмирования – это дорожно-транспортное происшествие, а поскольку во всем мире прослеживается четкая тенденция к увеличению автомобилей, то количество автотравм будет постоянно увеличиваться. Одновременно с

ростом травматизма в целом растет число женщин, управляющих автомобилем, соответственно, чаще встречаются случаи ЧМТ у женщин. Беременность относится к факторам, вызывающим прогрессивное течение ПКС (нарастание выраженности неврологической симптоматики, психических нарушений, появление и развитие сосудистой патологии) за счет нарушения проницаемости скомпрометированного после ЧМТ гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и истощения компенсаторных возможностей систем, участвующих в поддержании гомеостаза организма беременной [2, 3]. Итак, диагностика и своевременная коррекция повышенной проницаемости ГЭБ во время бере-

менности у женщин с ПКС будет способствовать улучшению нейropsychологического статуса беременных, профилактике и коррекции акушерских и перинатальных осложнений.

Хорошо известно, что ГЭБ обеспечивает не только защиту нервной ткани или клеток мозга от токсинов и продуктов метаболизма, но и предотвращает проникновение в кровь различных антигенов, специфических для нервной ткани [4, 5]. Основные данные о структуре и функции нейроспецифических белков (НСБ) головного мозга были получены в течение последних 20 лет путем изучения антигенного спектра мозга животных и человека и различных его отделов с помощью прямых иммунохимических методов [6, 7]. К настоящему времени выделены НСБ с преимущественно нейрональной и глиальной локализацией, антигены клеточной поверхности, белки, входящие в состав миелиновой оболочки, микротрубочек, микро- и нейрофиламентов, а также белки синаптических мембран. В структуру ГЭБ входят эндотелиоциты сосудов мозга, астроциты и перициты глии. Считается, что астроциты наиболее чувствительны к воздействию повреждающих факторов (в частности, к хронической гипоксии и изменениям водно-электролитного баланса), поэтому среди большого количества НСБ в качестве маркера проницаемости ГЭБ мы выбрали астроглиальный нейроспецифический белок – глиофибриллярный кислый протеин [8-10].

Цель исследования: изучение уровня астроглиального нейроспецифического белка – глиофибриллярного кислого протеина (GFAP) в качестве маркера состояния ГЭБ во время беременности у женщин с ПКС после легкой закрытой ЧМТ.

Материалы и методы

Исследование содержания GFAP в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом неоднократно во время беременности для оценки влияния физиологических изменений во время беременности на проницаемость ГЭБ и состояние астроцитов головного мозга. Под наблюдением находились 41 бере-

менная с ПКС, составившие основную группу (БПКС), и 31 соматически здоровая беременная, составившие группу сравнения (ЗБ). Первый раз исследовали уровень GFAP при постановке на учет беременных до 12 недель. Мы также исследовали концентрацию GFAP у 21 небеременной репродуктивного возраста (НБЗЖ).

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью компьютерного пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) с соблюдением принципов и требований к статистической обработке материала в биологических и медицинских исследованиях. Для анализа соответствия частотного распределения данных в каждой из сравниваемых групп закону нормального распределения использовали критерий Пирсона. Для описания количественных данных использовали среднее (M) и стандартную ошибку среднего (m). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание GFAP у беременных с ПКС, соматически здоровых беременных при первом исследовании (в I триместре) и у соматически здоровых небеременных репродуктивного возраста отражено в **таблице 1**.

Установлено, что уровень исследованного НСБ – GFAP в группе условно здоровых беременных (ЗБ) практически не отличался от его значений у небеременных репродуктивного возраста (НБЗЖ). Содержание GFAP у условно здоровых беременных (ЗБ) в среднем составило $2,34 \pm 0,08$ нг/мл, у соматически здоровых женщин репродуктивного возраста (НБЗЖ) – $2,32 \pm 0,07$ нг/мл. Учитывая, что у здоровых небеременных максимальная концентрация GFAP по данным литературы не должна превышать 4,0 нг/мл [4], что совпадает с данными нашего обследования 21 здоровых небеременных репродуктивного возраста (GFAP = $2,32 \pm 0,07$ нг/мл), можно сделать вывод, что у здоровых беременных проницаемость ГЭБ в начале беременности не отличается от небеременных, что свидетельствует об отсутствии влияния физиологических изменений во время беременности на прони-

Группы обследованных	Содержание GFAP (нг/мл)
БПКС (n = 41)	$4,29 \pm 0,04$
ЗБ (n = 31)	$2,11 \pm 0,17^*$
НБЗЖ (n = 21)	$2,32 \pm 0,07^*$

Таблица 1. Содержание глиофибриллярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови беременных (12 недель) и здоровых небеременных репродуктивного возраста ($M \pm m$).

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой беременных с посткоммоционным синдромом (БПКС).

Table 1. The levels of gliofibrillary acidic protein (GFAP) in the sera of pregnant women (12 weeks) and healthy non-pregnant women of the reproductive age ($M \pm m$).

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant in comparison with the group of pregnant women with post-concussion syndrome (БПКС).

Группы обследованных	Содержание GFAP (нг/мл)				
	12 недель	16 недель	24 недели	32 недели	37 недель
БПКС (n = 41)	4,29 ± 0,04*	4,51 ± 0,06*	4,38 ± 0,04*#	5,14 ± 0,07*#	5,12 ± 0,06*#
ЗБ (n = 31)	2,11 ± 0,17	2,35 ± 0,09	2,16 ± 0,15	2,29 ± 0,09	2,36 ± 0,11

Таблица 2. Содержание глиофибрилярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови беременных в разные сроки гестации (M ± m).

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой здоровых беременных (ЗБ); # $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с показателями до 24 недель беременности.

Table 2. The levels of gliofibrillary acidic protein (GFAP) in the sera of pregnant women at different gestation periods (M ± m).

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant in comparison with the group of healthy pregnant women (ЗБ); # $p < 0.05$ – the differences are statistically significant compared with the values found prior to 24 weeks of pregnancy.

цаемость ГЭБ. Следует отметить, что только у 12 (29,27%) беременных группы БПКС уровень GFAP не превышал 4,0 нг/мл, остальные 29 (70,73%) беременных имели повышенное содержание исследуемого НСБ, что свидетельствует о наличии иммунологической сенсibilизации после легкой закрытой ЧМТ. Учитывая, что во время беременности в организме женщины происходят изменения, направленные на подчинение всего организма беременной одной цели – вынашивание плода, мы для решения поставленной цели изучали уровень GFAP в течение всей беременности. Содержание нейроспецифического белка GFAP в сыворотке крови у обследованных беременных в различные сроки гестации представлено в **таблице 2**.

Установлено, что уровни GFAP в сыворотке крови в группе ЗБ на разных сроках беременности практически не различались и не превышали порогового значения (4,0 нг/мл) у соматически здоровых небеременных, что свидетельствует о том, что у здоровых беременных проницаемость ГЭБ не отличается от небеременных и остается стабильной на протяжении всей беременности. У беременных с ПКС отмечалась статистически достоверная разница содержания нейроспецифического белка GFAP в течение всей беременности по сравнению с показателями ЗБ ($p < 0,05$); также у беременных с ПКС установлено достоверное повышение концентрации GFAP после 24 недель, что свиде-

тельствует о прогрессировании нарушения проницаемости ГЭБ.

При анализе течения текущей беременности и родов получены следующие данные: у беременных с ПКС фетоплацентарная дисфункция развивалась в 2,8 раз чаще, задержка внутриутробного развития плода – в 3 раза чаще, гипертензивные расстройства при беременности – в 2,4 раза чаще, чем у здоровых беременных. Преждевременные роды в группе БПКС по сравнению с группой ЗБ были в 2,6 раз чаще, роды посредством операции кесарева сечения – в 2 раза чаще, что связано с преждевременным родоразрешением в связи с прогрессированием гипертензивных расстройств и ухудшением неврологического статуса. Повышение уровня GFAP совпадало с ухудшением нейропсихологического статуса беременных и наличием акушерских и перинатальных осложнений.

Заключение

У беременных с ПКС в 70,73% случаев наблюдается повышение проницаемости ГЭБ с начала беременности, что свидетельствует о наличии иммунологической сенсibilизации после легкой закрытой ЧМТ. Повышение уровня астроглиального нейроспецифического белка GFAP в сыворотке крови как маркера состояния ГЭБ у беременных с ПКС после легкой закрытой ЧМТ может использоваться в качестве предиктора развития акушерских и перинатальных осложнений.

Литература:

- Смычек В.Б., Пономарева Е.Н.. Черепно-мозговая травма (клиника, лечение, экспертиза, реабилитация): монография. Минск: НИИ медицинской экспертизы и реабилитации. 2010: 430 с.
- Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях [Под ред. В.Е. Радзинского]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009: 457 с.
- Ведунова М. В., Терентьева К.А., Щелчкова Н.А. и др. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейроспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС. *Современные технологии в медицине*. 2015; 7 (2): 25-32.
- Colantonio A. Women's health outcomes after traumatic brain injury. *J Womens Health*. 2010; 19 (6): 11-6.
- Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 1: Строение и формирование гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5 (3): 65-75.
- Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: Функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (1): 70-84.
- Michael V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010; 44: 163-5.
- Блинов Д.В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА*.

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 40-5.

9. Блинов Д.В. Диагностическое значение ЭЭГ и биохимических маркеров повреждения мозга при гипоксически-

ишемической энцефалопатии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2016; 8 (4): 91-8. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.091-098.

10. Блинов Д.В. Современный взгляд на объективную диагностику нарушения

резистентности ГЭБ в реабилитации детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС. *Детская и подростковая реабилитация.* 2016; 2 (27): 32-9.

References:

1. Smychek V.B., Ponomareva E.N. Craniocerebral trauma (clinic, treatment, examination, rehabilitation): monograph [Cherepno-mozgovaya travma (klinika, lechenie, ekspertiza, reabilitatsiya): monografiya]. Minsk: *Nil medicinskoj ekspertizy i reabilitatsii.* 2010: 430 s (in Russian).
2. Apresyan S.V. Pregnancy and childbirth in extragenital diseases [Beremennost' i rody pri ekstragenital'nyh zabolevaniyakh (Pod red. V.E. Radzinskogo)]. Moskva: *GEOTAR-Media.* 2009: 457 s (in Russian).
3. Vedunova M.V., Terentyeva K.A., Shelchkova N.A. et al. The diagnostic value of the determination of the concentration of neurotrophic factors and neuron-specific enolase in blood of newborns with CNS disorders [Diagnosticheskoe znachenie opredeleniya koncentracii neyrotroficheskikh faktorov i nejroneficheskoy enolazy v krvi novorozhdennykh s narusheniyami CNS]. *Sovremennye tekhnologii v medicine.* 2015; 7 (2): 25-32 (in Russian).
4. Colantonio A. Women's health outcomes after traumatic brain injury. *J Womens Health.* 2010; 19 (6): 11-6.
5. Blinov D.V. Modern understanding of the role of the resistance disorder of hematoencephalic barrier in the pathogenesis of CNS diseases. Part 1: Structure and formation of hematoencephalic barrier [Covremennye predstavleniya o roli narusheniya rezistentnosti gematoencefalicheskogo bar'era v patogeneze zabolevanij CNS. Chast' 1: Stroenie i formirovanie gematoencefalicheskogo bar'era]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2013; 5 (3): 65-75 (in Russian).
6. Blinov D.V. Current understanding of the role of the resistance of hematoencephalic barrier in the pathogenesis of CNS diseases. Part 2: Functions and mechanisms of damage of hematoencephalic barrier [Covremennye predstavleniya o roli narusheniya rezistentnosti gematoencefalicheskogo bar'era v patogeneze zabolevanij CNS. Chast' 2: Funkcii i mekhanizmy povrezhdeniya gematoencefalicheskogo bar'era]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2014; 6 (1): 70-84 (in Russian).
7. Michael V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 44: 163-5.
8. Blinov D.V. Patients with neurological disorders: the rationale for pharmacoeconomic evaluation of optimization of the costs of management using neurospecific proteins as markers to increase the hematoencephalic barrier permeability [Pacienty s nevrologicheskimi rasstrojstvami: obosnovanie neobходимosti farmakoeconomicheskoy ocenki optimizatsii zatrat na vedenie s ispol'zovaniem nejrospecificheskih belkov v kachestve markerov povysheniya pronicaemosti gematoencefalicheskogo bar'era]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya.* 2014; 7 (1): 40-5 (in Russian).
9. Blinov D.V. Diagnostic value of EEG and biochemical markers of brain damage in hypoxic-ischemic encephalopathy [Diagnosticheskoe znachenie EEG i biokhimicheskikh markerov povrezhdeniya mozga pri gipoksicheski-ishemicheskoy encefalopatii]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2016; 8 (4): 91-8 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.091-098.
10. Blinov D.V. A modern view of objective diagnosis of the violation of resistance of HEB in the rehabilitation of children with perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system [Covremennyy vzglyad na ob'ektivnyuyu diagnostiku narusheniya rezistentnosti GEB v reabilitatsii detej s perinatal'nyimi gipoksicheski-ishemicheskimi porazheniyami CNS]. *Detskaya i podroshkovaya reabilitatsiya.* 2016; 2 (27): 32-9 (in Russian).

Сведения об авторах:

Симрок Василий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «ЛГМУ им. Святого Луки» МЗ ЛНР. Адрес: ул. 50-летия Обороны Луганска, 1, Луганск, 91045. E-mail: partus7@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2721-715X.

Цыганенко Ирина Васильевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГУ «ЛГМУ им. Святого Луки» МЗ ЛНР. Адрес: ул. 50-летия Обороны Луганска, 1, Луганск, 91045. E-mail: kosenkoira@list.ru. ORCID 0000-0002-9777-2079.

About the authors:

Simrok Vasilij Vasilievich – MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, LSMU n.a. St. Luke HM of LPR. Address: ul. 50-letiya Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045. E-mail: partus7@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2721-715X.

Tsyganenko Irina Vasilievna – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, LSMU n.a. St. Luke HM of LPR. Address: ul. 50-letiya Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045. E-mail: kosenkoira@list.ru. ORCID 0000-0002-9777-2079.