

*На правах рукописи*



**ЛЕОНОВА**

Анастасия Александровна

**ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА:  
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ФЕТАЛЬНЫХ ЭКЗОСОМАЛЬНЫХ  
НЕЙРОНАЛЬНЫХ БЕЛКОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Кан Наталья Енқыновна**

**Официальные оппоненты:**

**Коган Игорь Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», директор

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), кафедра акушерства и гинекологии института хирургии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится «16» декабря 2025 года в 13 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Leonova%20AA-disser..pdf?1640084198>

Автореферат разослан «15» октября 2025 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

**Калинина Елена Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Задержка роста плода – глобальная нерешенная проблема современного акушерства, занимает лидирующие позиции в структуре причин заболеваемости и смертности в пери- и постнатальном периодах (Коган И.Ю. и соавт., 2023; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2024; Dudink I. et al., 2025; Hertting E. et al., 2025). Данное осложнение беременности характеризуется ограничением генетически запрограммированного роста плода в результате неблагоприятного влияния различных факторов в критические периоды внутриутробного развития (Беженарь В.Ф. и соавт., 2020; Kim H. et al., 2020; Briana D. et al., 2021; Игнатко И.В. и соавт., 2022). Частота встречаемости задержки роста плода остается высокой, составляя, согласно данным мировой литературы, 3-30% (Тетруашвили Н.К. и соавт., 2022; Peasley R. et al., 2023; Фаткуллина И.Б. и соавт., 2024). Современные подходы к антенатальной диагностике задержки роста плода демонстрируют существенные ограничения ввиду их недостаточной чувствительности и специфичности (Rizzo G. et al., 2022; Каткова Н.Ю. и соавт., 2023; Ходжаева З.С. и соавт., 2024; Muniz C. et al., 2024).

Последствия задержки роста плода являются важной медико-социальной проблемой: увеличивается риск когнитивных, двигательных и неврологических расстройств в отдаленном периоде вследствие формирования структурно-функциональных нарушений головного мозга плода (Dumolt J. et al., 2021; Sacchi C. et al., 2021; Панова И.А. и соавт., 2024; Тютюнник В.Л. и соавт., 2025). Отсутствие достоверных критериев, позволяющих своевременно диагностировать задержку роста плода и прогнозировать риск повреждения центральной нервной системы, обуславливает актуальность поиска неинвазивных биомаркеров, позволяющих своевременно прогнозировать данное осложнение беременности (Zhang L. et al., 2023; Байбарина Е.Н. и соавт., 2024; Musco H. et al., 2024).

В настоящее время перспективным является изучение нейрональных экзосом, впервые изолированных в 2019 году, обладающих способностью

преодолевать гематоэнцефалический барьер двунаправленным образом, что позволяет рассматривать их применение в качестве «жидкостной биопсии» головного мозга плода (*Goetzl L. et al., 2019; Gamage G. et al., 2021; Liu J. et al., 2022*). Полученные данные открывают новые возможности для исследования роли белков-нейротрофинов и белков, участвующих в процессах посттрансляционной модификации – сумоилировании, входящих в состав нейрональных экзосом, в перинатальном повреждении головного мозга, связанного с нарушением межклеточной коммуникации в оси «плацента-плод-головной мозг» при задержке роста плода (*Кан Н.Е. и соавт., 2023; Fernandez A. et al., 2024; Гусар В.А. и соавт., 2025; Benítez-Marín M. et al., 2025*).

Вышеизложенное обосновывает актуальность поиска новых диагностических маркеров задержки роста плода на основании изучения экспрессии указанных белков в составе фетальных нейрональных экзосом.

#### **Степень разработанности темы**

По результатам многочисленных исследований была доказана роль задержки роста плода в патогенезе структурно-функциональных нарушений центральной нервной системы плода, повышенном риске когнитивных нарушений, расстройств аутистического спектра и детского церебрального паралича (*Салов И.А. и соавт., 2023; Рюмина И.И. и соавт., 2023; Halevy J. et al., 2023*).

Установлено, что хроническая гипоксия при плацентарной недостаточности приводит к активации оксидативного стресса, апоптозу предшественников нейрональных клеток и нарушению миелинизации (*Villalba A. et al., 2021; Сидорова И.С. и соавт., 2024; Adam-Raileanu A. et al., 2025; Winther M. et al., 2025; Волочаева М.В. и соавт., 2025*), а диагностическая значимость экспрессии нейроспецифических белков при задержке роста плода требует уточнения. В мировой литературе отсутствуют сведения о возможности неинвазивной пренатальной диагностики задержки роста плода и прогнозирования риска нарушений нейрогенеза по экзосомальным белкам нейронального происхождения в крови беременных.

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в изучении проблемы, многие аспекты ранней диагностики и прогнозирования неврологических осложнений у плода при задержке его роста остаются нерешенными, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

### **Цель исследования**

Оптимизация диагностики задержки роста плода с учетом экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков для улучшения перинатальных исходов.

### **Задачи исследования**

1. Представить клинико-anamnestическую характеристику, особенности течения беременности, родов, послеродового периода и разработать прогностическую модель развития задержки роста плода.
2. Оценить экспрессию белков-нейротрофинов: мозгового нейротрофического фактора мозга (BDNF), фактора роста нервов (NGF), нейротрофина-3 (NT-3) и нейротрофина-4 (NT-4), а также белков, осуществляющих сумоилирование: малых убиквитин-подобных модификаторов 1-4 (SUMO1-4) и убиквитин-конъюгирующего фермента (UBC9) в составе фетальных нейрональных экзосом в плазме периферической крови беременных при задержке роста плода.
3. Выделить неинвазивные диагностические критерии ранней и поздней форм задержки роста плода на основании определения экспрессии фетальных нейрональных экзосомальных белков.
4. Изучить уровень экспрессии нейрональных экзосомальных белков в пуповинной крови и оценить их взаимосвязь с уровнем фетальных экзосомальных нейрональных белков в плазме крови беременных при задержке роста плода.
5. Провести анализ неонатальных исходов и установить взаимосвязь изменений экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков с развитием осложнений при задержке роста плода.

6. Оптимизировать алгоритм диагностики задержки роста плода с учетом оценки экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков.

### **Научная новизна**

Выделены наиболее значимые факторы риска (задержка роста плода в анамнезе, низкие массо-ростовые показатели, возраст старше 40 лет, курение, хроническая артериальная гипертензия и угроза прерывания в течение настоящей беременности с формированием ретрохориальной гематомы) и разработана модель прогнозирования задержки роста плода, позволяющая определить индивидуальный риск с чувствительностью 73,0% и специфичностью 79,7%.

Впервые продемонстрирована возможность изоляции фетальных нейрональных экзосом из плазмы крови беременных и установлены характерные профили экспрессии белков, входящих в их состав, при задержке роста плода.

Выявлено изменение паттерна экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков в плазме крови беременных: снижение BDNF, NGF и повышение NT-3, NT-4, SUMO1, SUMO2/3/4, UBC9 при ранней и повышение NT-3, SUMO2/3/4 и снижение BDNF при поздней форме задержки роста плода. Установленные изменения отражают активацию нейрональных сигнальных путей, вовлеченных в нарушение процессов нейрогенеза, что в свою очередь обосновывает перспективность их использования для прогнозирования перинатальных повреждений головного мозга при данном осложнении беременности.

Показано изменение уровней экспрессии нейрональных экзосомальных белков в пуповинной крови: при ранней форме – снижение BDNF и NGF, при поздней – повышение NT-3, SUMO2/3/4, UBC9 и снижение BDNF, NGF, коррелирующие с экспрессией фетальных нейрональных экзосомальных белков в плазме крови беременных при задержке роста плода.

Доказана взаимосвязь изменений уровней фетальных экзосомальных нейрональных белков (BDNF, NGF, NT-3, NT-4, SUMO1, SUMO2/3/4, UBC9) с внутрижелудочковыми кровоизлияниями у новорожденных, что обосновывает

целесообразность их использования в качестве предикторов данного осложнения при задержке роста плода.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработанная модель, включающая клиничко-анамнестические факторы риска: низкие антропометрические данные беременной, возраст старше 40 лет, курение, хроническая артериальная гипертензия, задержка роста плода в анамнезе и угроза прерывания с формированием ретрохориальной гематомой в I триместре беременности, позволяет прогнозировать задержку роста плода с чувствительностью 73,0% и специфичностью 79,7%.

Обоснована целесообразность определения экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков – нейротрофических факторов и белков, осуществляющих сумоилирование (BDNF, NGF, NT-3, NT-4, SUMO1, SUMO2/3/4, UBC9) для диагностики ранней и BDNF, NT-3, SUMO2/3/4 – для поздней формы задержки роста плода.

Комплексная оценка экспрессии SUMO2/3/4 при ранней форме и SUMO2/3/4+UBC9 – при поздней задержке роста плода, позволяют прогнозировать риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных.

Внедрение разработанного алгоритма в акушерскую практику позволит улучшить диагностику задержки роста плода и снизить неблагоприятные перинатальные исходы.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. К значимым факторам риска задержки роста плода относятся: поздний репродуктивный возраст, низкие антропометрические данные, курение, хроническая артериальная гипертензия, задержка роста плода в анамнезе и угроза прерывания с формированием ретрохориальной гематомы в I триместре настоящей беременности. Разработанная модель позволяет прогнозировать риск развития задержки роста плода с чувствительностью 73,0% и специфичностью 79,7%. При сочетанном применении ультразвукового и доплерометрического исследований задержка роста плода выявляется в 68% случаев.

2. Задержка роста плода сопровождается изменениями экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков. При ранней форме – значимо изменяются уровни экспрессии нейротрофических факторов – BDNF, NGF, NT-3, NT-4 и белков, осуществляющих сумоилирование – SUMO1, SUMO2/3/4, UBC9, при поздней – BDNF, NT-3 и SUMO2/3/4. Корреляция паттернов экспрессии нейрональных экзосомальных белков в плазме крови беременных и пуповинной крови подтверждает их вовлеченность в межклеточную коммуникацию и процессы нейрогенеза плода, а также обосновывают целесообразность их использования в качестве неинвазивных диагностических критериев задержки роста плода.

3. Установленная взаимосвязь изменений в уровнях белков-нейротрофинов и белков, осуществляющих сумоилирование, с развитием внутрижелудочкового кровоизлияния, обосновывает перспективность их применения в качестве прогностических маркеров перинатального повреждения головного мозга при задержке роста плода. Задержка роста плода вносит значимый вклад в развитие неврологических нарушений и структурных изменений головного мозга у новорожденных, а также когнитивных, психомоторных и сенсорных расстройств в постнеонатальном периоде.

### **Личный вклад автора**

Диссертантом были проанализированы современные отечественные и зарубежные публикации по проблеме задержки роста плода и связанных с ней неврологических нарушений, на основании чего были обоснованы цель, задачи и дизайн исследования.

Автор проводил динамическое наблюдение за беременными в условиях стационара, участвовал в родоразрешении наблюдаемых пациенток и заборе биологического материала, а также совместно с сотрудниками научной лаборатории принимал участие в аналитическом этапе молекулярно-биологических исследований.

В ходе работы диссертант самостоятельно выполнил статистическую обработку клинично-лабораторных данных, разработал математические модели для прогнозирования задержки роста плода, неонатальных неврологических исходов и

сформулировал практические рекомендации по оптимизации акушерской тактики.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования указанной специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### **Апробация результатов работы**

Основные положения работы представлены на: XXIX, XXXI Всероссийских конгрессах с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2023, 2025), XVI и XVIII Региональных научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» и Пленумах правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2023, 2025), XXIV и XXV Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» (Москва, 2023, 2024), XVII Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» и Пленуме правления РОАГ (Волгоград, 2024).

Работа обсуждена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (16 июня 2025 года, протокол № 11).

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов обеспечивается надлежащей методологией и дизайном исследования, достаточным объемом выборки, использованием современного оборудования, реактивов и программного обеспечения для анализа полученных результатов, а также применением методов статистической обработки данных.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработанные в ходе исследования практические рекомендации по диагностике и ведению беременных с задержкой роста плода внедрены в клиническую практику акушерских отделений ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Полученные результаты нашли применение в образовательном процессе: материалы диссертационного исследования включены в программы лекционных курсов и практических занятий для клинических ординаторов, аспирантов, а также используются при проведении циклов повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов из различных регионов Российской Федерации, работающих в системе специализированной акушерско-гинекологической помощи.

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из которых 9 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 1 статья в иностранном журнале «International Journal of Molecular Sciences» (IF=4.9).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану, включает: оглавление, список принятых сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы, клиническая характеристика групп, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, заключение, приложение (алгоритм), список литературы. Работа изложена на 165 страницах компьютерного текста. Библиографический указатель включает 351 работу цитируемых авторов, из них 33 на русском и 318 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 20 рисунками.

### **Благодарность**

Автор выражает особую благодарность старшему научному сотруднику лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии Центра кандидату медицинских наук Гусар Владиславе Анатольевне за помощь, оказанную на всех этапах работы над диссертацией.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Методология и методы исследования**

В период с ноября 2022 года по ноябрь 2024 года в акушерских отделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,

гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Сухих Г.Т.) было проведено диссертационное исследование, в которое были включены 820 пациенток.

Ретроспективный этап включал анализ клинико-анамнестических данных, течения беременности и родов, состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде, а также катамнестического наблюдения за детьми в течение первого года жизни 620 женщин. Основную группу составили 300 пациенток с установленным постнатально диагнозом задержки роста плода, которые были разделены на подгруппы: 138 – с ранней и 162 – с поздней формой задержки роста плода. Группа сравнения включала 320 пациенток и была сформирована с помощью метода подбора пар по сроку родоразрешения. В проспективное исследование было включено 200 беременных. Основную группу составили 80 беременных, из них 37 пациенток с ранней, 43 – с поздней задержкой роста плода, в группу сравнения были включены 120 беременных без задержки роста плода. Постнатально массовые показатели новорожденных оценивались согласно перцентильным шкалам INTERGROWTH-21 для доношенных и недоношенных детей.

Критериями включения в исследование являлись: одноплодная беременность на сроке беременности 22-41 неделя, осложнившаяся задержкой роста плода (для основной группы), отсутствие задержки роста плода (для группы сравнения), возраст беременных от 18 до 45 лет, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: преэклампсия (для проспективного исследования); многоплодная беременность; тяжелая экстрагенитальная патология, в том числе аутоиммунные и онкологические заболевания у матери; инфекции, передаваемые половым путем; хромосомные аномалии и врожденные пороки развития у плода.

Проведенное исследование было одобрено на заседании комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России 20 октября 2022 года (протокол заседания № 10). Всем пациенткам, включенным в исследование, проводились стандартные методы исследования согласно приказу Министерства здравоохранения Российской

Федерации от 20 октября 2020 года № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» и клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» и «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)».

Специальные методы исследования включали: выделение тотальных материнских экзосом из плазмы крови беременных с последующей изоляцией субпопуляции фетальных нейрональных экзосом и нейрональных экзосом из пуповинной крови с помощью метода иммунопреципитации, оценку экспрессии белков-нейротрофинов и белков, вовлеченных в сумоилирование, с помощью метода Вестерн-блоттинга.

Методика проведения эксперимента представлена на Рисунке 1.

Для изоляции субпопуляции фетальных экзосом использовали транзиторий аксональный гликопротеин-1 (Contactin-2/TAG1), а для получения субпопуляции нейрональных экзосом – маркер клеточной адгезии L1 (L1CAM). Идентификацию выделенных экзосом осуществляли по оценке экспрессии мембранного белка экзосом CD81.

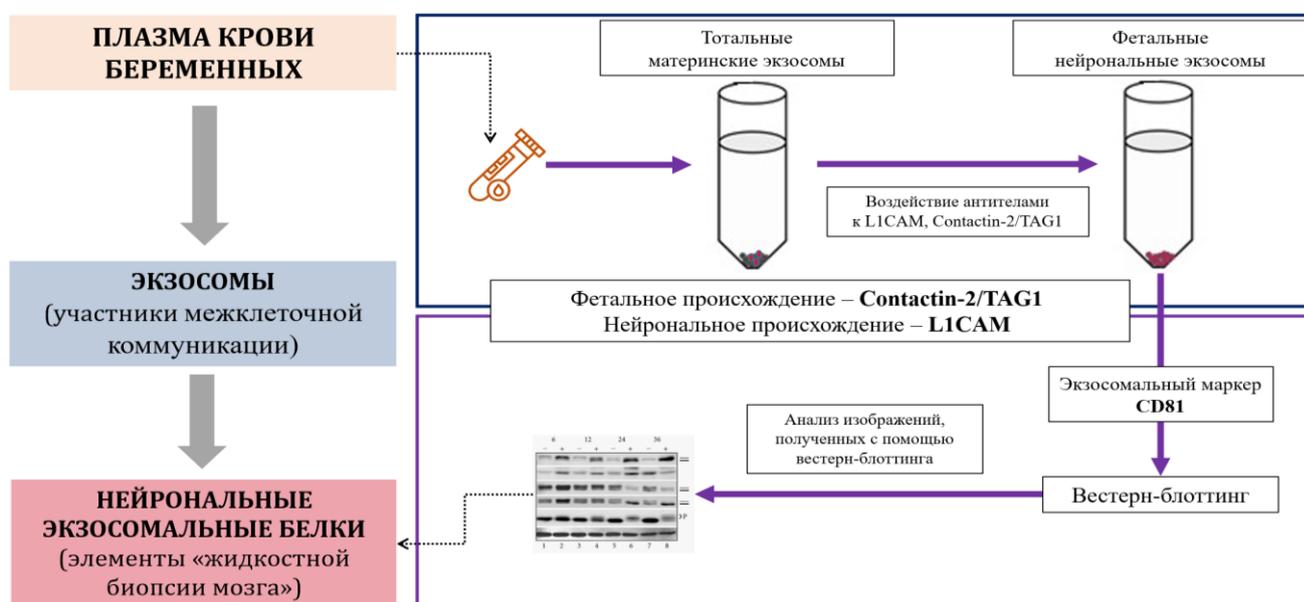


Рисунок 1 – Изоляция субпопуляции фетальных нейрональных экзосом из плазмы периферической крови беременных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.7.0 (ООО «Статтех», Россия). С помощью метода логистической регрессии были созданы математические модели, качество

которых оценивалось с помощью ROC-анализа. Статистически значимые различия учитывали при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая многообразие факторов риска и их вклад в развитие задержки роста плода, был проведен анализ клинико-анамнестических данных беременных. Следует отметить, что среди пациенток основной группы статистически значимо чаще встречались женщины старше 40 лет (51/300; 17%; ОШ=3,25; 95% ДИ: 1,87-5,64,  $p < 0,001$ ), с массой тела менее 52 кг (73/300; 24,3%; ОШ=1,66; 95% ДИ: 1,11-2,47,  $p = 0,012$ ), ростом ниже 160 см (65/300; 21,7%; ОШ=3,00; 95% ДИ: 1,86-4,85;  $p < 0,001$ ), а также была зафиксирована более высокая распространенность табакокурения (24/300; 8%; ОШ=4,55; 95% ДИ: 1,83-11,29;  $p < 0,001$ ).

В структуре соматических заболеваний среди беременных с задержкой роста плода статистически значимо чаще встречалась хроническая артериальная гипертензия (36/300; 12%; ОШ=7,14; 95% ДИ: 2,96-17,19,  $p < 0,001$ ), гинекологических – внутриматочные синехии (ОШ=6,05; 95% ДИ: 1,33-27,53;  $p = 0,006$ ) и операции на матке, приводящих к формированию рубца (ОШ=3,49; 95% ДИ: 2,30-5,29;  $p < 0,001$ ).

В акушерском анамнезе у пациенток основной группы достоверно чаще встречались преэклампсия (12/300; 4%; ОШ=27,77; 95% ДИ: 1,64-471,20,  $p < 0,001$ ) и задержка роста плода (21/300; 7%; ОШ=7,95; 95% ДИ: 2,35-26,95,  $p < 0,001$ ), что согласуется с данными ряда авторов (*Тютюнник В.Л. и соавт., 2024; Lee S. et al., 2024*). При анализе особенностей течения настоящей беременности статистически значимо чаще наблюдался угрожающий выкидыш с формированием ретрохориальной гематомы в I триместре беременности (11/300; 3,7%; ОШ=25,46; 95% ДИ: 1,49-434,05;  $p < 0,001$ ), гестационная артериальная гипертензия (11/300; 3,7%; ОШ=25,46; 95% ДИ: 1,49-434,05;  $p < 0,001$ ) и острые респираторные вирусные инфекции (27/300; 9%; ОШ=2,01; 95% ДИ: 1,05-3,86;  $p = 0,033$ ) – во II триместре и маловодие (17/300; 5,7%; ОШ=2,69; 95% ДИ: 1,09-6,57;  $p = 0,045$ ) в III триместре. Следует отметить более высокую частоту оперативного родоразрешения в основной группе (223/300; 74,3%; ОШ=4,23; 95% ДИ: 3,01-5,96;  $p < 0,001$ ), при этом

основным показанием являлось ухудшение состояния плода по данным функциональных методов исследования, что согласуется с мнением многих исследователей (Afridi A. et al. 2024; Зазерская И.Е. и соавт., 2025).

На основании анализа клинико-анамнестических данных и течения беременности, была разработана модель (Рисунок 2), позволяющая прогнозировать риск развития задержки роста плода с чувствительностью 73,0% и специфичностью 79,7%:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-0,0002 + (0,0396x_1) + (0,0531x_2) + (0,0484x_3) + (0,0485x_4) + (0,0388x_5) + (-0,0310x_6)}}$$

где  $p$  – риск развития задержки роста плода,

$x_1$  – возраст старше 40 лет,

$x_2$  – рост ниже 160 см,

$x_3$  – хроническая артериальная гипертензия,

$x_4$  – курение,

$x_5$  – задержка роста плода в анамнезе,

$x_6$  – угрожающий выкидыш с формированием ретрохориальной гематомы в I триместре беременности.

Пороговый уровень отсечки ( $p$ ) равен 0,5. При  $p < 0,5$  – отсутствие риска развития задержки роста плода, при  $p > 0,5$  – наличие риска развития задержки роста плода.

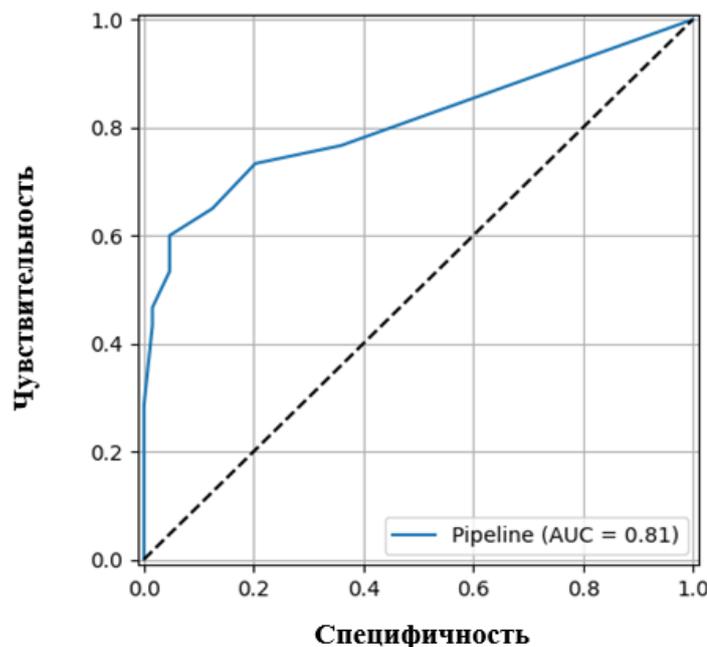


Рисунок 2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития задержки роста плода от значения логистической функции  $P$

В структуре неонатальных осложнений в основной группе статистически значимо чаще встречались асфиксия средней степени (22/300; 7,3%; ОШ=2,22; 95% ДИ: 1,06–4,67,  $p=0,031$ ), церебральная депрессия (132/300; 44%; ОШ=2,71; 95% ДИ: 1,91–3,83;  $p<0,001$ ), гипоксически-ишемическая энцефалопатия (62/300, 20,7%, ОШ=3,21; 95% ДИ: 1,95–5,30;  $p<0,001$ ), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (33/300; 11%; ОШ=5,53; 95% ДИ: 2,41–12,69;  $p<0,001$ ) и внутрижелудочковые кровоизлияния (108/300; 36%; ОШ=1,63; 95% ДИ: 1,16–2,30;  $p=0,004$ ).

Полученные результаты согласуются с данными исследований, где указана высокая частота осложнений в раннем неонатальном и постнеонатальном периодах, в том числе неврологических, при задержке роста плода (*Olsen E. et al., 2022; Зубков В.В. и соавт., 2024*). В то же время особую значимость для улучшения перинатальных и постнатальных исходов имеет оценка риска неврологических нарушений, являющихся одним из наиболее тяжелых последствий хронической гипоксии (*Colson A. et al., 2021; Ушакова Л.В. и соавт., 2024*). Описание возможности изоляции субпопуляции фетальных нейрональных экзосом из плазмы крови беременных, секретлируемых клетками нервной системы плода и содержащих нейроспецифические белки (BDNF, NGF, NT-3, NT-4, SUMO1, SUMO2/3/4, UBC9) послужило основой для принципиально нового подхода, позволяющего оценить состояние головного мозга плода. Изменения экспрессии этих белков могут являться потенциальными диагностическими маркерами задержки роста плода, а также прогностическими критериями развития неонатальных неврологических осложнений.

В ходе исследования было установлено, что ранняя задержка роста плода сопровождается снижением экспрессии BDNF и NGF и повышением NT-3, NT-4, SUMO1, SUMO2/3/4 и UBC9 (Рисунок 3), а поздняя – снижением BDNF и повышением NT-3, SUMO2/3/4 в крови беременной (Рисунок 4).

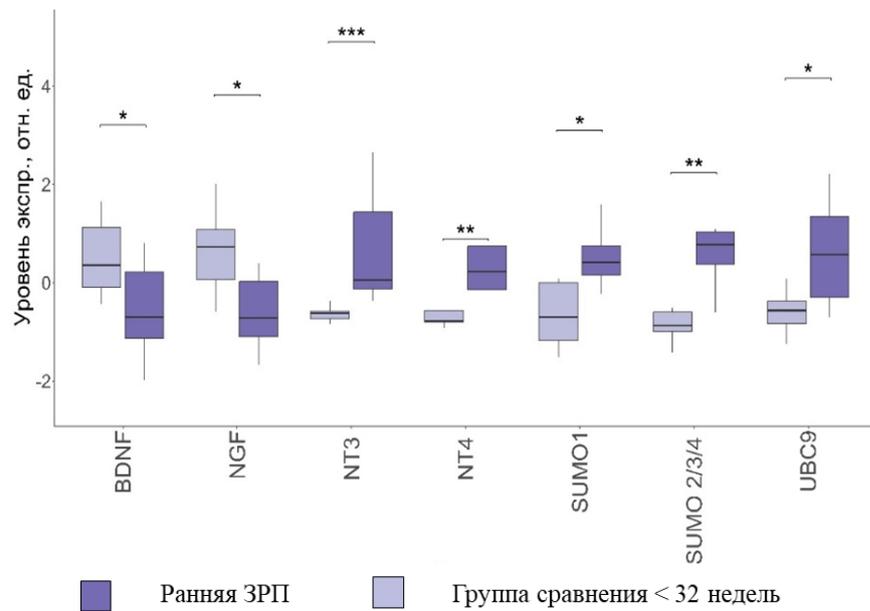


Рисунок 3 – Паттерн экспрессии белков при ранней задержке роста плода, \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$

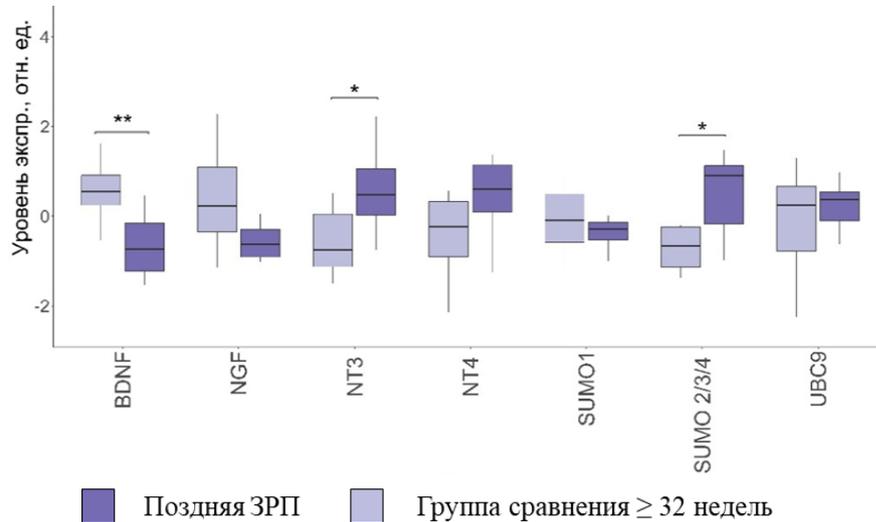


Рисунок 4 – Паттерн экспрессии белков при поздней задержке роста плода, \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

Разнонаправленный паттерн экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков при ранней и поздней задержке роста плода подтверждает патогенетические различия между формами, обусловленные течением процессов нейро-, глио- и синаптогенеза. Активация сумоилирования и увеличение экспрессии NT-3 и NT-4 в виде нейропротективного ответа на фоне снижения уровня BDNF и NGF, по-видимому, не оказывает достаточного защитного действия на головной мозг плода, и антенатальная адаптация в виде «эффекта сохранения мозга» может являться ранним индикатором неблагоприятных неврологических исходов.

Для подтверждения выявленных изменений в экспрессии нейроспецифических белков в плазме крови беременных была проведена оценка их уровней в составе нейрональных экзосом, изолированных из пуповинной крови.

При ранней задержке роста плода наблюдается снижение уровня BDNF и NGF (-0,62; -0,01;  $p \leq 0,007$ ; -0,79; 0,29;  $p \leq 0,007$ , соответственно) (Рисунок 5).

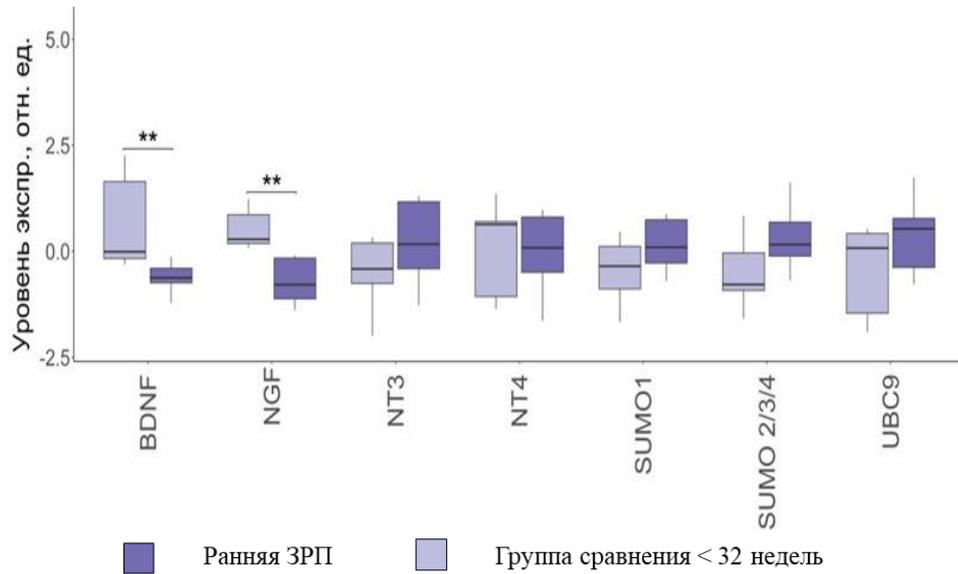


Рисунок 5 – Паттерн экспрессии белков при ранней задержке роста плода, \*\* $p < 0,001$

При поздней задержке роста плода повышается экспрессия NT-3 (0,3; -0,42;  $p \leq 0,01$ ), SUMO2/3/4 (0,62; -0,67;  $p \leq 0,02$ ) и UBC9 (0,39; -0,6;  $p \leq 0,02$ ) и снижается BDNF и NGF (-0,57; 0,46;  $p \leq 0,03$ ; -0,79; 0,39;  $p \leq 0,02$ , соответственно) (Рисунок 6).

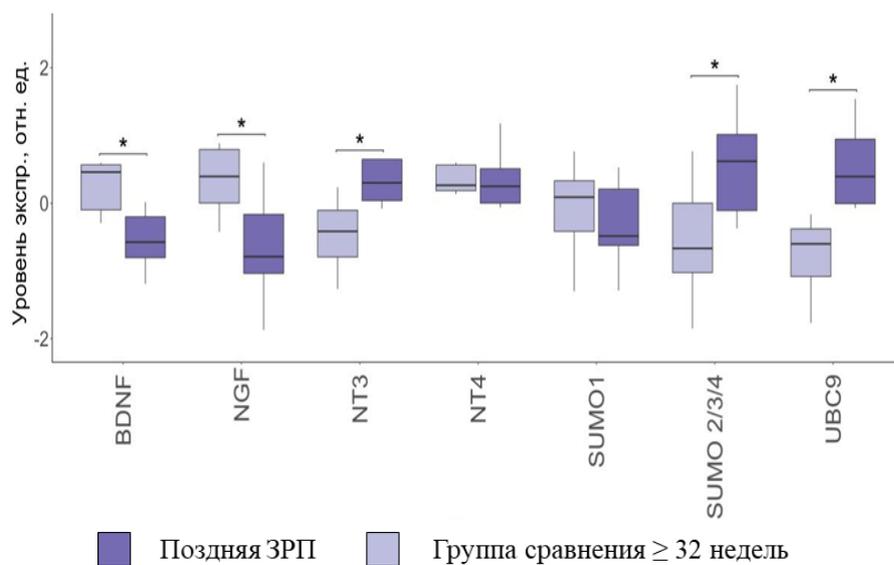


Рисунок 6 – Паттерн экспрессии белков при поздней задержке роста плода, \* $p < 0,05$

При проведении корреляционного анализа были выявлены следующие прямые связи (Таблица 1).

Таблица 1 – Корреляционные связи между экспрессией нейротрофических белков в составе фетальных нейрональных экзосом и нейрональных экзосом

<b>Фетальные нейрональные экзосомы (плазма крови беременных)</b>	<b>Нейрональные экзосомы (пуповинная кровь)</b>	<b>Корреляционная связь, r</b>	<b>p-value</b>
BDNF	BDNF	0,6	$\leq 0,01$
BDNF	NGF	0,6	$\leq 0,007$
NT-3	NT-3	0,6	$\leq 0,004$
NT-4	NT-3	0,5	$\leq 0,04$

Наличие корреляционных связей между изменением экспрессии белков в составе нейрональных экзосом и фетальных нейрональных экзосом обосновывает целесообразность использования оценки экспрессии последних в качестве неинвазивных диагностических критериев задержки роста плода.

Перивентрикулярные зоны в головном мозге плода тесно связаны с системной гемодинамикой, нарушение которой может привести к гипоперфузии, ишемии белого вещества и внутрижелудочковым кровоизлияниям (Дегтярев Д.Н. и соавт., 2024; Piscopo B. et al., 2025; Zimmerman R. et al., 2025). Ввиду сложности прогнозирования перивентрикулярной ишемии, оценка риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний при задержке роста плода приобретает особую значимость.

При ранней задержке роста плода (Рисунок 7) установлено повышение экспрессии NT-3, NT-4 и SUMO2/3/4 при церебральной депрессии, снижение BDNF, NGF и повышение SUMO1, SUMO2/3/4, UBC9 при внутрижелудочковых кровоизлияниях, снижение NGF и повышение UBC9 при гипоксически-ишемической энцефалопатии.

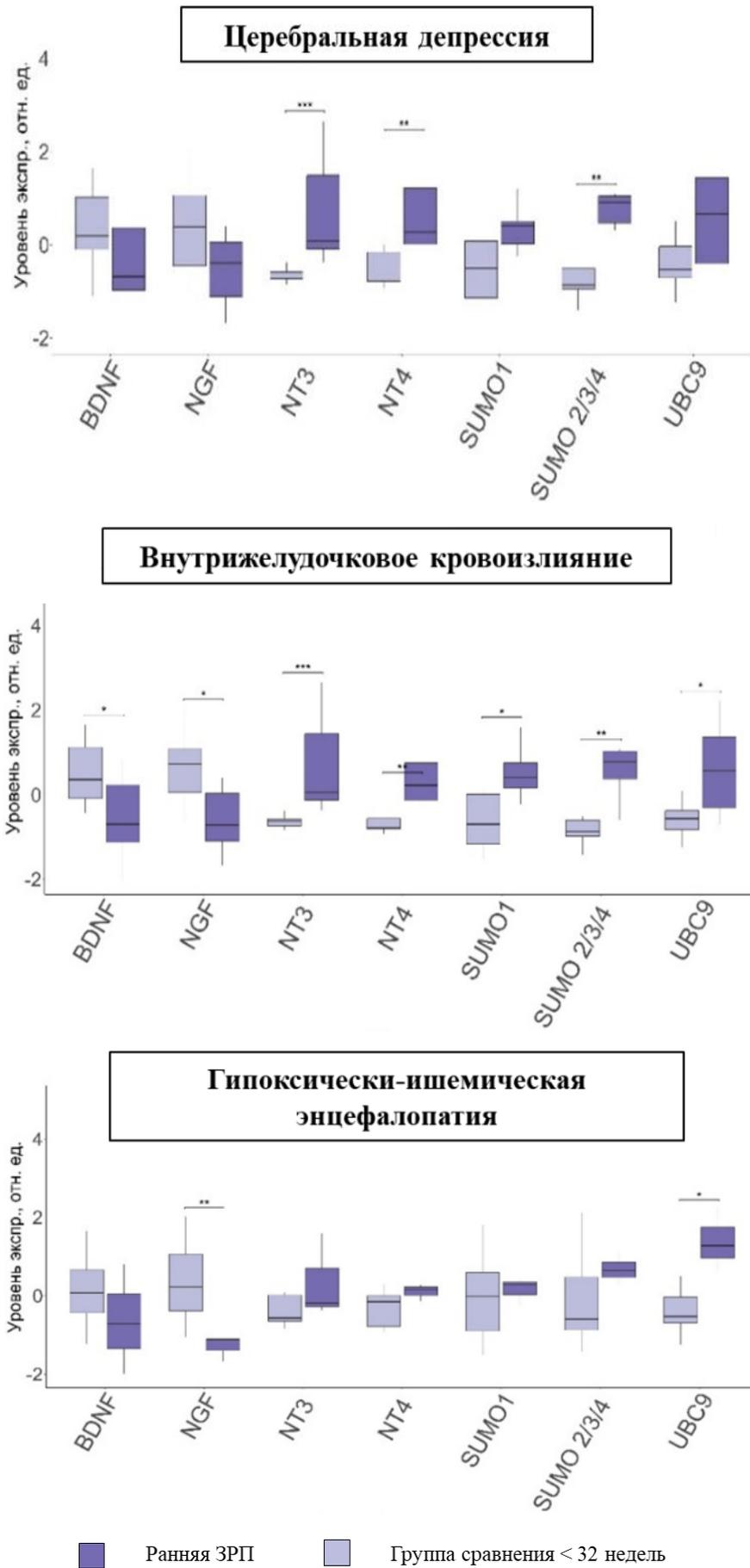


Рисунок 7 – Паттерн экспрессии белков, ассоциированный с неонатальными осложнениями при ранней задержке роста, \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p < 0,0001$

При поздней форме задержке роста плода (Рисунок 8) выявлено повышение экспрессии NT-3 и SUMO2/3/4 при внутрижелудочковых кровоизлияниях, снижение BDNF при кистах сосудистого сплетения.

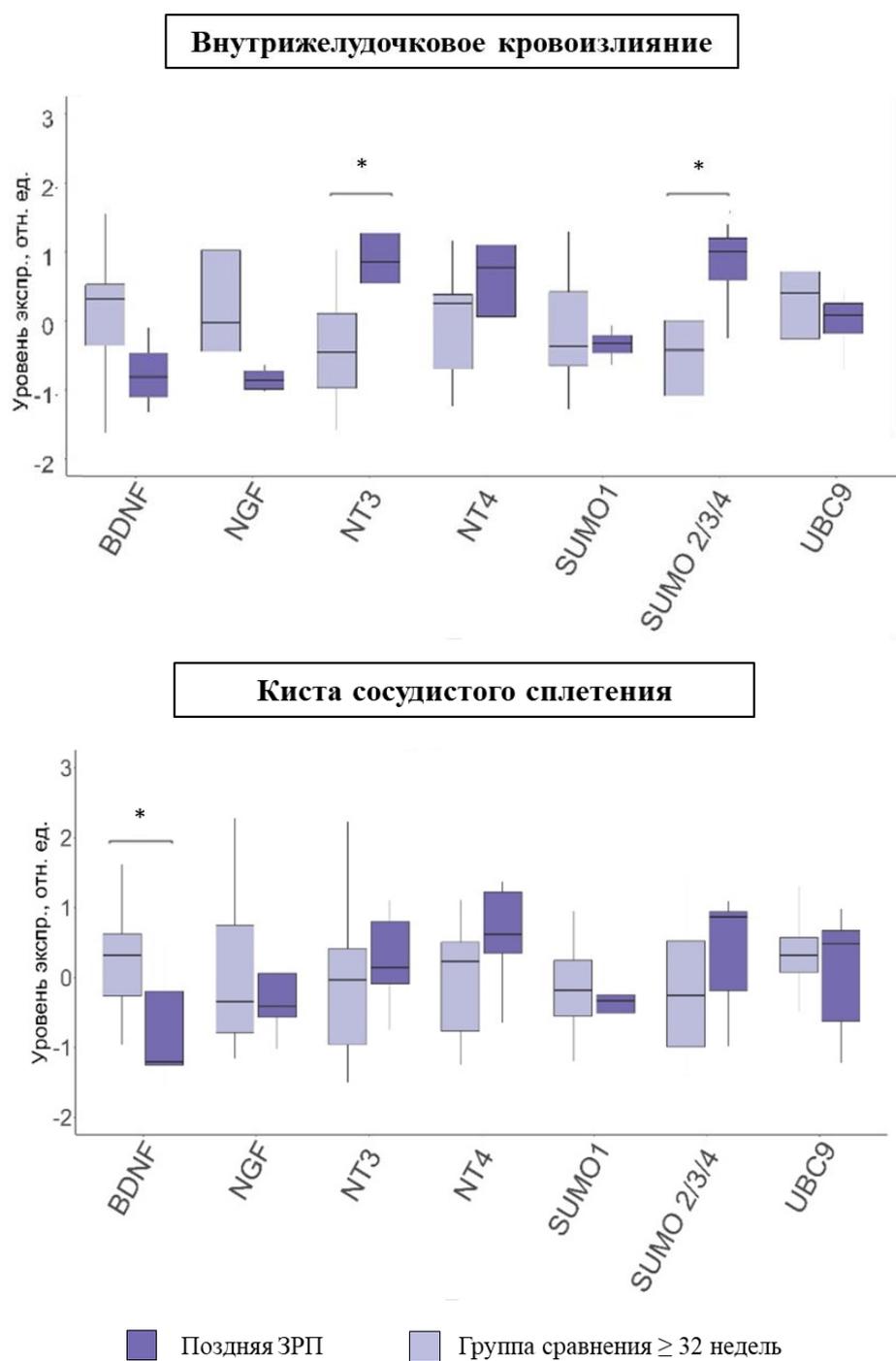
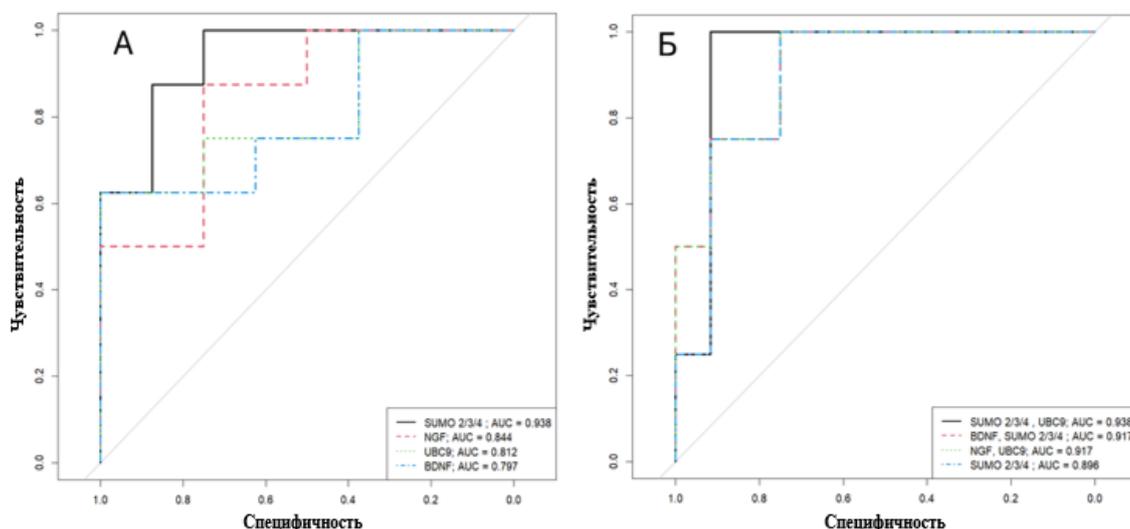


Рисунок 8 – Паттерн экспрессии белков, ассоциированный с неонатальными осложнениями при поздней задержке роста плода, \* $p < 0,05$

На основании выявленной взаимосвязи между изменениями экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков с

внутрижелудочковыми кровоизлияниями, были разработаны модели прогнозирования данного неонатального осложнения при ранней (А) и поздней (Б) задержке роста плода (Рисунок 9).



	Ранняя задержка роста плода								Поздняя задержка роста плода										
Формула моделей	$P = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 x + \beta_1 x)}}$								$P = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x + \beta_3 x)}}$										
Белки	SUMO 2/3/4		NGF		UBC9		BDNF		SUMO 2/3/4 + UBC9			BDNF + SUMO2/3/4			NGF + UBC9		SUMO2/3/4		
Коэффициент	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_0$	$\beta_1$
Значение коэффициента	-5,1	1855,3	6,1	-98,4	-2,5	59,3	5,1	-43,3	-30,6	65,1	65,2	-4,9	-1,7	46,9	-51,5	-65,6	157,3	-5,5	47,2
AUC	0,94		0,84		0,81		0,8		0,94			0,92			0,92		0,9		
Пороговый уровень	0,48		0,41		0,71		0,7		0,38			0,12			0,2		0,13		
Чувствительность	1 (0,62; 1)		0,88 (0,5; 1)		0,75 (0,38; 1)		0,75 (0,38; 1)		1 (1; 1)			1 (0,75; 1)			1 (0,75; 1)		1 (0,75; 1)		
Специфичность	0,88 (0,62; 1)		0,88 (0,5; 1)		1 (0,5; 1)		1 (0,5; 1)		0,92 (0,75; 1)			0,83 (0,58; 1)			0,83 (0,58; 1)		0,83 (0,58; 1)		

Рисунок 9 – ROC-кривые, характеризующие зависимость риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с ранней (А) и поздней задержкой роста (Б) от значения логистической функции Р

Выявленные неонатальные осложнения могут быть ассоциированы с развитием отдаленных неврологических нарушений (Рисунок 10).

При проведении катамнестического наблюдения за развитием детей в течение одного года установлено, что статистически значимо чаще встречались синдром мышечной дистонии, нарушение зрения, задержка психомоторного и физического развития при задержке роста плода.

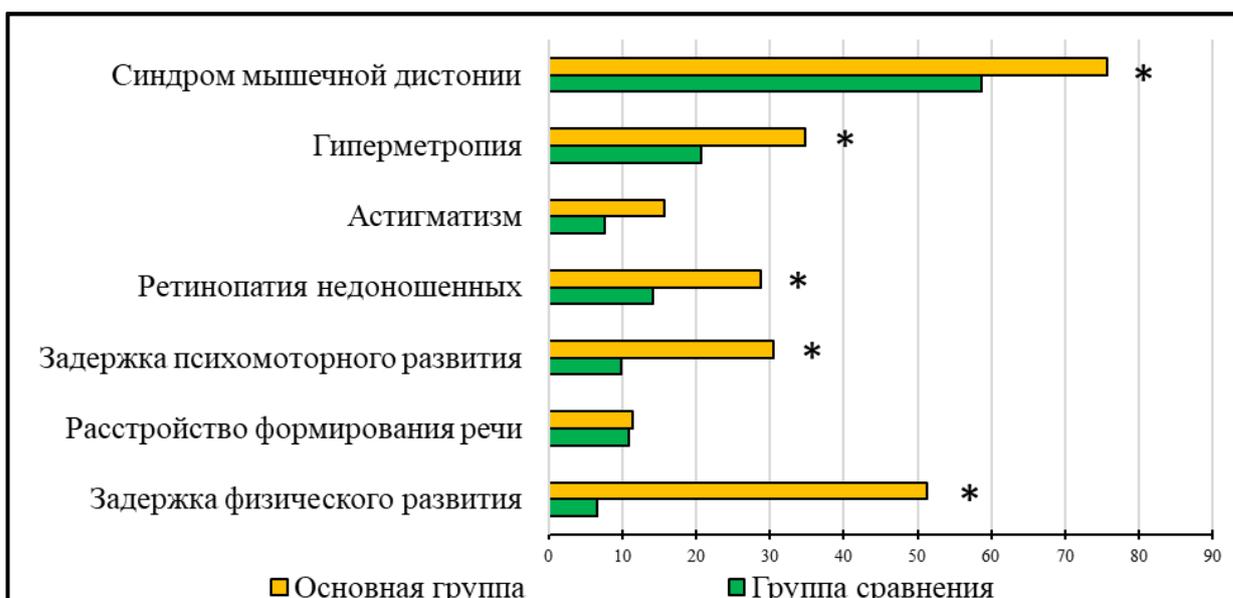


Рисунок 10 – Структура постнеонатальных осложнений, \* $p < 0,05$

Таким образом, проведенное исследование доказало обоснованность определения новых неинвазивных предикторов в периферической крови матери, отражающих процессы нейрогенеза головного мозга плода при задержке роста плода. Выявленные корреляционные связи открывают перспективы для прогнозирования неонатальных неврологических осложнений, а разработанный алгоритм позволит оптимизировать диагностику данного осложнения беременности и снизить неблагоприятные перинатальные исходы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

1. Разработанная модель, включающая возраст старше 40 лет (ОШ=3,25; 95% ДИ: 1,87-5,64), низкие массо-ростовые показатели (ОШ=3,00; 95% ДИ: 1,86-4,85), курение (ОШ=4,55; 95% ДИ: 1,83-11,29), хроническую артериальную гипертензию (ОШ=7,14; 95% ДИ: 2,96-17,19), задержку роста плода в анамнезе (ОШ=7,95; 95% ДИ: 2,35-26,95), а также угрозу прерывания с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре настоящей беременности (ОШ=25,46; 95% ДИ: 1,49-434,05) позволяет определить вероятность формирования задержки роста плода с чувствительностью 73,0% и специфичностью 79,7%.

2. При задержке роста плода отмечается высокая частота угрозы прерывания с формированием ретрохориальной гематомы в I триместре беременности (ОШ=25,46; 95% ДИ: 1,49-434,05), острых респираторных вирусных инфекций (ОШ=2,01; 95% ДИ: 1,05-3,86) во II триместре, гестационной артериальной гипертензии (ОШ=4,27; 95% ДИ: 2,01-9,09) и маловодия (ОШ=2,69; 95% ДИ: 1,09-6,57) в III триместре.

3. Выявлено изменение экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков при задержке роста плода: при ранней форме – снижение BDNF (0,12; 0,09;  $p \leq 0,04$ ) и NGF (0,07; 0,04;  $p \leq 0,02$ ) и повышение NT-3 (0,07; 0,13;  $p \leq 0,0002$ ), NT-4 (0,10; 0,20;  $p \leq 0,004$ ), SUMO1 (0,01; 0,02;  $p \leq 0,04$ ), SUMO2/3/4 (0,001; 0,004;  $p \leq 0,001$ ) и UBC9 (0,02; 0,06;  $p \leq 0,03$ ); при поздней – снижение BDNF (0,22; 0,18;  $p \leq 0,004$ ) и повышение NT-3 (0,14; 0,19;  $p \leq 0,02$ ), SUMO2/3/4 (0,03; 0,06;  $p \leq 0,02$ ).

4. Установлено изменение экспрессии экзосомальных нейрональных белков в пуповинной крови при задержке роста плода: при ранней форме – снижение BDNF и NGF (-0,62; -0,01;  $p \leq 0,007$ ; -0,79; 0,29;  $p \leq 0,007$ ); при поздней – повышение NT-3 (0,3; -0,42;  $p \leq 0,01$ ), SUMO2/3/4 (0,62; -0,67;  $p \leq 0,02$ ) и UBC9 (0,39; -0,6;  $p \leq 0,02$ ) и снижение BDNF и NGF (-0,57; 0,46;  $p \leq 0,03$ ; -0,79; 0,39;  $p \leq 0,02$ ).

5. Доказано наличие прямых корреляционных связей между содержанием нейротрофических факторов BDNF, NT-3, NT-4 в фетальных нейрональных экзосомах в плазме периферической крови беременных, и BDNF, NGF и NT-3 в нейрональных экзосомах в пуповинной крови.

6. Установлены значимые корреляционные связи между экспрессией фетальных экзосомальных нейрональных белков и показателями доплерометрии при задержке роста плода: прямая корреляционная связь – между BDNF ( $r = 0,57$ ;  $p \leq 0,02$ ), UBC9 ( $r = 0,59$ ,  $p \leq 0,01$ ) и пульсационным индексом в пуповинной артерии; обратная корреляционная связь – между BDNF ( $r = - 0,83$ ;  $p \leq 0,0001$ ) и пульсационным индексом в правой маточной артерии, UBC9 ( $r = - 0,62$ ,  $p \leq 0,01$ ) и церебро-плацентарным соотношением.

7. Задержка роста плода ассоциирована с высокой частотой неонатальных осложнений: асфиксии средней степени (ОШ=2,22; 95% ДИ: 1,06–4,67), гипоксически-ишемической энцефалопатии (ОШ=3,21; 95% ДИ: 1,95-5,30), церебральной депрессии (ОШ=2,71; 95% ДИ: 1,91-3,83), внутрижелудочковых кровоизлияний (ОШ=1,63; 95% ДИ: 1,16-2,30) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ОШ=5,53; 95% ДИ: 2,41-12,69).

8. Разработанные модели, основанные на оценке экспрессии SUMO2/3/4 при ранней и SUMO2/3/4+UBC9 при поздней форме задержки роста плода, позволяют прогнозировать риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний с чувствительностью 100% для обеих форм и специфичностью 88% и 92% соответственно.

9. Задержка роста плода осложняет течение постнеонатального периода, увеличивая риск развития у детей задержки физического (ОШ=15,10; 95% ДИ: 6,11-37,32) и психомоторного развития (ОШ=4,04; 95% ДИ: 1,82-8,93), офтальмологических осложнений (ОШ=5,15; 95% ДИ: 2,79-9,49) и синдрома мышечной дистонии (ОШ=2,19; 95% ДИ: 1,21-3,96).

10. Разработанный алгоритм, включающий определение экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков (BDNF, NGF, NT-3, NT-4, SUMO1, SUMO2/3/4, UBC9) позволяет оптимизировать диагностику задержки роста плода и улучшить перинатальные исходы.

### **Практические рекомендации**

1. Пациенток с низкими антропометрическими данными, позднего репродуктивного возраста, курением, наличием хронической артериальной гипертензии, задержкой роста плода в анамнезе и угрозы прерывания в I триместре настоящей беременности с формированием ретрохориальной гематомы следует относить в группу риска по развитию задержки роста плода.

2. Целесообразно определение экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков (BDNF, NGF, NT-3, NT-4, SUMO1, SUMO2/3/4, UBC9) в плазме периферической крови беременных для диагностики задержки роста плода.

3. Для дифференциальной диагностики ранней задержки роста плода показано определение фетальных экзосомальных нейрональных белков (BDNF, NGF, NT-3, NT-4, SUMO1, SUMO2/3/4, UBC9), поздней формы – BDNF, NT-3, SUMO2/3/4.

4. Определение риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния возможно на основании оценки экспрессии SUMO2/3/4 при ранней форме, SUMO2/3/4 и UBC9 при поздней задержке роста плода.

5. Ведение беременных с задержкой роста плода рекомендуется согласно разработанному алгоритму диагностики задержки роста плода и прогнозировании неонатальных осложнений.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Дальнейшие исследования в области диагностики задержки роста плода должны быть направлены на валидацию полученных результатов и в многоцентровых исследованиях для повышения их клинической значимости. Перспективным направлением является разработка профилактических и терапевтических стратегий, основанных на коррекции выявленных биомолекулярных паттернов, а также внедрение персонифицированного ведения беременных с задержкой роста плода, который позволит снизить риски развития неврологических осложнений и улучшить пери- и постнатальные исходы детей.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Особенности нейрогенеза при задержке роста плода. / Кан Н.Е., **Леонова А.А.**, Тютюнник В.Л., Хачатрян З.В. // **Акушерство и гинекология.** 2022; 11: 24-30.

2. Оценка эффективности профилактики задержки роста плода путем применения ацетилсалициловой кислоты. / Волочаева М.В., Гасимова Ш.Р., Солдатова Е.Е., **Леонова А.А.**, Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. // XXIX<sup>ый</sup> Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». – Москва, 29-31 марта, 2023. – С.27-29.

3. Белки-маркеры повреждения нервной системы плода при задержке роста плода. / **Леонова А.А.**, Борисова А.Г., Гусар В.А., Волочаева М.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. // XXIX<sup>ый</sup> Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». – Москва, 29-31 марта, 2023. – С.65-66.
4. Факторы риска формирования задержки роста плода. / **Леонова А.А.**, Волочаева М.В., Борисова А.Г., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. // XVI<sup>ый</sup> Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя», Пленум Правления РОАГ. – Санкт-Петербург, 28-30 июня, 2023. – С.57-58.
5. Клинико-anamnestические факторы в прогнозировании и диагностике задержки роста плода. / Волочаева М.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., **Леонова А.А.**, Солдатова Е.Е. // **Акушерство и гинекология**. 2023. – № 9. – С.82-90.
6. Изменение протеома плазмы крови у беременных с задержкой роста плода. / Волочаева М.В., Стародубцева Н.Л., **Леонова А.А.**, Солдатова Е.Е., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. // XXIV<sup>ый</sup> Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя». VII Съезд акушеров-гинекологов России памяти академика РАН Савельевой Г.М. – Москва, 27-29 сентября, 2023. – С.12-13.
7. Дискуссионные вопросы антенатального применения глюкокортикоидов при задержке роста плода. / **Леонова А.А.**, Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Борисова А.Г., Гасимова Ш.Р. // **Акушерство и гинекология**. 2023; 10: 14-20.
8. Внеклеточные везикулы – биомаркеры патологии центральной нервной системы плода при плацентарной дисфункции. / Кан Н.Е., **Леонова А.А.**, Гусар В.А., Тютюнник В.Л. // **Акушерство и гинекология**. 2024; 9: 5-11.
9. Модель диагностики задержки роста плода на основании ультразвуковых и доплерометрических критериев. / Волочаева М.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Солдатова Е.Е., **Леонова А.А.**, Гасимова Ш.Г., Рыжова К.О. // XXXI<sup>ый</sup> Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь в

эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». – Москва, 04-06 марта, 2025. – С.60-61.

10. Noninvasive assessment of neurological dysfunction in fetus with early growth restriction using fetal neuronal exosome technology from maternal blood: A pilot study. / Gusar VA, Kan NE, **Leonova AA**, Chagovets VV, Tyutyunnik VL, Khachatryan ZV, Yarotskaya EL, Sukhikh GT. // **International Journal of Molecular Sciences**. 2025; 26, 1497.

11. Критерии оценки дисфункции нейрогенеза плода с ранней задержкой роста с использованием внеклеточных везикул. / Кан Н.Е., **Леонова А.А.**, Гусар В.А., Чаговец В.В., Тютюнник В.Л., Волочаева М.В., Солдатова Е.Е., Рыжова К.О., Серебрякова А.П. // **Акушерство и гинекология**. 2025; 3: 56-64.

12. Особенности постнатального развития детей с задержкой роста (катамнестическое исследование). / Волочаева М.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., **Леонова А.А.**, Солдатова Е.Е., Рыжова К.О. // **Акушерство и гинекология**. 2025; 3: 65-71.

13. Отдаленные результаты развития детей с задержкой роста: катамнестическое исследование. / Волочаева М.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., **Леонова А.А.**, Солдатова Е.Е., Рыжова К.О. // XVIII<sup>ый</sup> Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя», Пленум Правления РОАГ. – Санкт-Петербург, 2-4 июля, 2025. – С.18-19.

14. Применение машинного обучения в прогнозировании задержки роста плода. / **Леонова А.А.**, Серебрякова А.П., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Хачатурян А.А., Солдатова Е.Е., Волочаева М.В. // XVIII<sup>ый</sup> Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя», Пленум Правления РОАГ. – Санкт-Петербург, 2-4 июля, 2025. – С.32-33.

15. Экспрессия генов энергетического метаболизма – маркер задержки роста плода. / Солдатова Е.Е., Кан Н.Е., Гасимова Ш.Р., **Леонова А.А.**, Тютюнник В.Л. // XVIII<sup>ый</sup> Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя», Пленум Правления РОАГ. – Санкт-Петербург, 2-4 июля, 2025. – С.157-158.

16. Прогнозирование задержки роста плода с применением алгоритмов машинного обучения. / Кан Н.Е., **Леонова А.А.**, Тютюнник В.Л., Солдатова Е.Е., Рыжова К.О., Серебрякова А.П. // **Акушерство и гинекология.** 2025; 7: 40-46.

17. Неонатальные осложнения и особенности постнатального развития детей при задержке роста плода. / **Леонова А.А.**, Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Серебрякова А.П., Хачатурян А.А., Пекарева Н.А. // **Акушерство и гинекология.** 2025; 7: 67-75.

## Приложение А

## Алгоритм диагностики задержки роста плода и прогнозирования неонатальных осложнений

