

Научная статья /
Original research article

doi.org/10.31043/2410-2733-2025-2-86-94
УДК: 612.822:577.3:591.5

Н. Н. Федотова¹, О. Н. Павлова², В. В. Леонов², Н. Н. Желонкин², О. В. Герасимова¹, К. А. Павлова²

Исследование динамики концентрации BDNF в различных структурах мозга крыс после воздействия острой нормобарической гипоксии

¹ Саратовский медицинский университет «Реавиз»

² Самарский государственный медицинский университет

Рекомендации для цитирования:

Федотова Н. Н. Исследование динамики концентрации BDNF в различных структурах мозга крыс после воздействия острой нормобарической гипоксии / Н. Н. Федотова, О. Н. Павлова, В. В. Леонов, Н. Н. Желонкин, О. В. Герасимова, К. А. Павлова // Генетика и разведение животных. — 2025. — № 2. — С. 86–94. <https://doi.org/10.31043/2410-2733-2025-2-86-94>

For citation:

Fedotova N., Pavlova O., Leonov V., Zhelonkin N., Gerasimova O. Study of BDNF concentration dynamics in various brain structures in rats after exposure to acute normobaric hypoxia. 2025;(2):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.31043/2410-2733-2024-2-86-94>

Поступила в редакцию: 12.05.2025;

Received: 12.05.2025.

© Fedotova N., Pavlova O., Leonov V., Zhelonkin N., Gerasimova O., 2025

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Аннотация.

Перинатальная гипоксия является значимой проблемой, оказывающей влияние на развитие нервной системы и последующие когнитивные функции как у человека, так и у животных. В ответ на гипоксическое воздействие организм вырабатывает трофические факторы – нейротрофины, регуляторные белки, которые синтезируются в нейронах и глии – NGF (фактор роста нервов), BDNF (нейротрофический фактор мозга), GDNF (глиальный нейротрофический фактор). BDNF поддерживает дифференцировку, созревание и выживание нейронов, а также проявляет нейропротективный эффект в неблагоприятных условиях, таких как глутаматергическая стимуляция, церебральная ишемия, гипогликемия и нейротоксичность.

Цель – изучение динамики концентрации BDNF в различных структурах мозга крыс после воздействия острой нормобарической гипоксии.

Материалы и методы. Работа проводилась на крысах обоего пола линии Wistar (20 половозрелых самок и 10 половозрелых самцов, которые поровну по принципу рандомизации были разделены на 2 группы и от них было получено потомство). 1 группа – контроль, а животным 2 группы моделировали состояние недоношенной беременности человека: воздействие острой нормобарической гипоксии на крысят на вторые постнатальные сутки и впоследствии оценивали динамику концентрации BDNF в тканях мозга, фронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе крысят методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что острая нормобарическая гипоксия приводит к возрастанию концентрации BDNF до 7 суток после воздействия гипоксии в целом мозге, фронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе крыс обоих полов, а затем концентрация нейротрофина снижается до физиологической нормы. В динамике эксперимента концентрация BDNF в целом мозге у самок была существенно ниже, чем у самцов, а в гиппокампе – наоборот.

Ключевые слова: перинатальная гипоксия; крысы; острая нормобарическая гипоксия; мозг; фронтальная кора; гипоталамус; гиппокамп.

Введение. Перинатальная гипоксия является значимой проблемой, оказывающей влияние на развитие нервной системы и последующие когнитивные функции как у человека, так и у животных. Эти состояния, возникающие в период внутриутробного развития или непосредственно перед и после рождения, могут приводить к недостатку кислорода в тканях, что особенно критично для формирующегося мозга [1–3].

В ответ на гипоксическое воздействие организм вырабатывает трофические факторы – ней-

ротрофины, регуляторные белки, которые синтезируются в нейронах и глии – NGF (фактор роста нервов), BDNF (нейротрофический фактор мозга), GDNF (глиальный нейротрофический фактор). Нейротрофины регулируют выживаемость и дифференцировку нейронов, модулируют синаптическую передачу, индуцируют ветвление дендритов и рост аксонов – «спрутинг» в направлении клеток-мишеней [4–6].

Нейротрофический фактор мозга BDNF присутствует в организме млекопитающих в двух

формах — белок-предшественник pro-BDNF и зрелая форма BDNF, которая образуется из предшественника в результате протеолитического расщепления. Pro-BDNF селективно взаимодействует с рецептором p75, который запускает про-апоптотический сигнальный каскад. Зрелая форма BDNF связывается с высокой специфичностью с рецептором TrkB (tropomyosin-related kinase receptor type B) и с низкой аффинностью с p75. Активация TrkB стимулирует нейрорегенерацию и включает анти-апоптотические механизмы. Таким образом, BDNF может активировать как нейропротекторные пути, так и механизмы, потенциально приводящие к клеточной смерти. В перинатальный период в нервной системе регистрируется высокое содержание pro-BDNF, которое с возрастом снижается и при этом наблюдается недостаточный уровень зрелой формы нейротрофина, что делает развивающийся мозг более чувствительным к гипоксическому воздействию [7]. Исследования *in vitro* показали, что превентивное добавление BDNF в культуру клеток гиппокампа снижает негативные последствия нормобарической гипоксии, что позволяет рассматривать данный нейротрофический фактор как вещество, обладающее не только нейропротекторным, но и антигипоксическими свойствами. Также было показано, что внутрижелудочковое введение BDNF крысам перед гипоксией уменьшает апоптоз, снижая активность фермента каспаза-3, увеличенную в ответ на гипоксическое воздействие [8].

В ряде работ нейротрофические факторы рассматриваются как факторы защиты от глутаматопосредованной эксайтотоксичности [5, 7].

Установлено, что у новорожденных детей, перенесших гипоксию, возрастает уровень нейротрофинов BDNF и VEGF в сыворотке крови и BDNF в спинномозговой жидкости, а содержание NGF в спинномозговой жидкости снижается. При этом динамика концентраций этих нейротрофинов в первые дни жизни позволяет с большой вероятностью прогнозировать формирование структурных изменений головного мозга. Таким образом, нейротрофические факторы нервной системы являются индикаторами адаптации и повреждения головного мозга при перинатальной гипоксии у новорожденных. Изменение содержания нейротрофических факторов также было зарегистрировано в мозге животных, перенесших неонатальную гипоксию, однако данные по направленности и длительности таких изменений достаточно противоречивы [9, 10].

Таким образом, гипоксия представляет собой серьезный стрессовый фактор для нервной системы, который вызывает ряд молекулярных и

клеточных изменений. В ответ на гипоксические условия организм активирует выработку нейротрофических факторов, таких как NGF (фактор роста нервов), BDNF (нейротрофический фактор мозга) и GDNF (глиальный нейротрофический фактор). Эти факторы играют ключевую роль в поддержании жизнеспособности нейронов, их дифференцировке и формировании синаптических связей, что является важным для нейропластичности и восстановления поврежденных функций.

Цель — изучение динамики концентрации BDNF в различных структурах мозга крыс после воздействия острой нормобарической гипоксии.

Материалы и методы. Работа проводилась на крысах обоего пола линии Wistar (20 половозрелых самок и 10 половозрелых самцов, которые поровну по принципу рандомизации были разделены на 2 группы). Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде и соблюдением 12-часового светового режима дня. От взрослых крыс были получены крысята, и каждый выводок содержался в отдельной клетке вместе с матерью до достижения месячного возраста, а затем крысят отсаживали от матери. В первой группе от них было получено 122 крысенка (69 самцов и 53 самки), а во второй 128 крысят (59 самцов и 69 самок).

Исследование выполнено на модели недоношенной беременности человека: воздействие острой нормобарической гипоксии (ОНГ) на крысят на вторые постнатальные сутки [11]. Гипоксические и контрольные условия были воссозданы в инкубаторе New Brunswick Scientific «Innova CO-48 CO₂» (США). Параметры гипоксии (8 % O₂, 92 % N₂, 37 °C, 2 ч) были подобраны экспериментально и основаны на литературных данных.

День рождения крысят принимали за нулевой день жизни. На второй день жизни животных взвешивали, и каждый выводок делили на равные группы:

1 группа — контроль, крысята обоих полов, не подвергавшиеся действию гипоксии, но на второй день жизни они находились в инкубаторе при 37°C в течение 2-х часов, при атмосферном содержании кислорода в воздухе.

2 группа — экспериментальная, крысята обоих полов подвергались действию острой нормобарической гипоксии, путем помещения в инкубатор с пониженным содержанием кислорода (8% O₂) и температурой 37 °C на 2 часа.

Исследование концентрации BDNF в тканях мозга, фронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе крысят проводили методом иммуноферментного анализа.

Для получения образцов тканей мозга или его структур (гипоталамус, гиппокамп, фронтальная кора) животных декапитировали, мозг выделяли на льду, замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C . Гомогенизацию образцов тканей мозга проводили на льду в полистирольных пробирках. Образцы ткани измельчали с помощью пипетирования, затем гомогенизировали политроном. Полученные гомогенаты переносили в микропробирки «эппендорф», разбавляли экстракционным буфером в 10 раз и хранили при -80°C .

Для определения концентрации BDNF в пробах полученные экстракты ацидифицировали по стандартной методике производителя (Promega). Полученные ацидифицированные образцы центрифугировали 60 мин (16000 g , 4°C). Супернатанты отбирали в микропробирки «эппендорф» и использовали для дальнейшего анализа.

Определение концентрации BDNF проводили с использованием набора «BDNF Emax» («Promega», США) и автоматического промывателя планшетов по методике производителя.

Цифровой материал всех экспериментов подвергали статистической обработке с помощью пакета программ STATISTICA Application 10.0.1011.0. Оценку нормальности распределения данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как характер распределения данных

соответствовал нормальному результаты эксперимента оценивали с помощью методов дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA). В случае достоверного влияния выбранных факторов или их взаимодействия, проводили последующий post hoc анализ с использованием критерия Фишера (Fisher LSD test). Межгрупповые различия динамических показателей (прибавка веса) оценивались с помощью ANOVA для повторных измерений.

Результаты. Проведено исследование динамики концентрации BDNF в различных структурах мозга крысят обоего пола до воздействия гипоксии (0 измерение), сразу после воздействия ОНГ (1 измерение), через сутки после воздействия ОНГ (2 измерение), через 7 суток после воздействия ОНГ (3 измерение) и через 14 суток после воздействия ОНГ (4 измерение) (рис. 1 и рис. 2).

Согласно представленным данным во всех структурах мозга самцов и самок установлено повышение концентрации BDNF сразу после гипоксии и вплоть до 7 суток после действия ОНГ, а затем наблюдается снижение концентрации нейротрофического фактора мозга. В целом мозге самцов концентрация BDNF сразу после гипоксии была выше на 44,9 % ($p=0,001$) от контрольного значения, через сутки – на 87,1 % ($p=0,021$), через 7 суток – на 55,8 % ($p=0,034$), через 14 суток после гипоксии – на 21,4 % ($p=0,001$) от

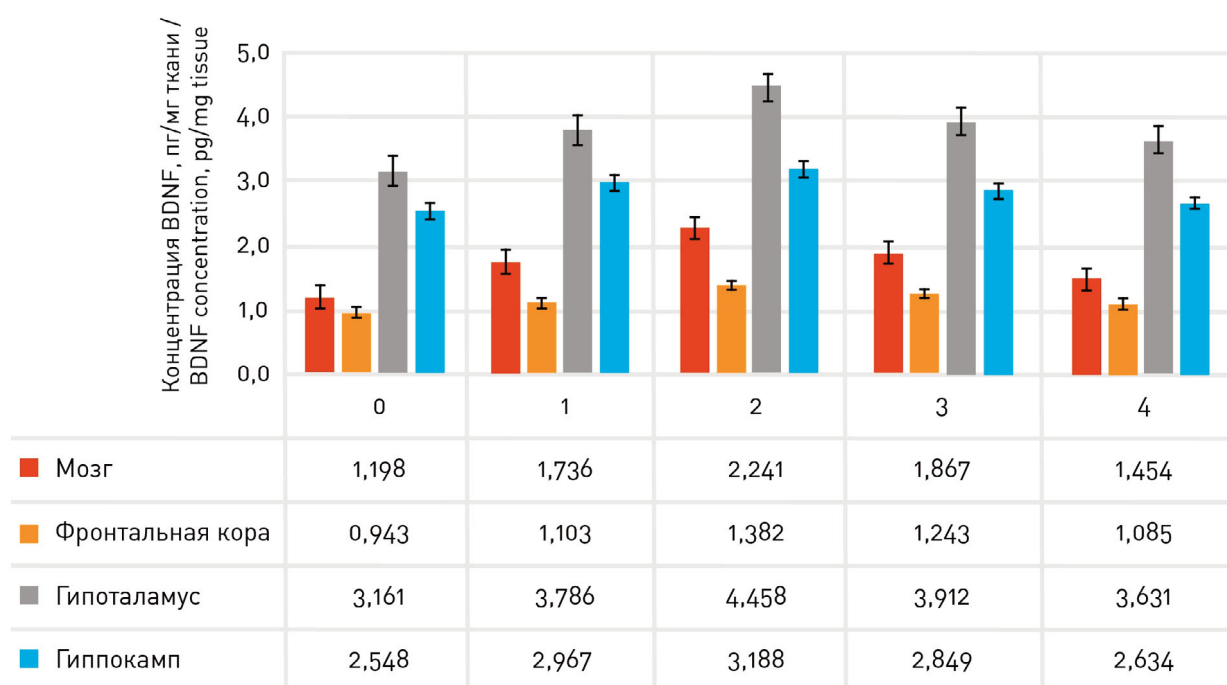


Рис. 1. Динамика концентрации BDNF в различных структурах мозга самцов после воздействия острой нормобарической гипоксии (ОНГ). 0 – до воздействия гипоксии; 1 – сразу после воздействия ОНГ; 2 – через сутки после воздействия ОНГ; 3 – через 7 суток после воздействия ОНГ; 4 – через 14 суток после воздействия ОНГ.

Fig. 1. Dynamics of BDNF concentration in various brain structures of males after exposure to acute normobaric hypoxia (ANH). 0 – before hypoxia; 1 – immediately after exposure to ANH; 2 – 24 hours after exposure to ANH; 3 – 7 days after exposure to ANH; 4 – 14 days after exposure to ANH.

значения до гипоксии. Во фронтальной коре самцов установлено, что концентрация BDNF сразу после гипоксии была выше на 17,0 % ($p=0,042$) от контрольного значения, через сутки — на 46,6 % ($p=0,027$), через 7 суток — на 31,8 % ($p=0,001$), через 14 суток после гипоксии — на 15,1 % ($p=0,003$) от значения до гипоксии. В гипоталамусе самцов установлено, что концентрация BDNF сразу после гипоксии была выше на 19,8 % ($p=0,001$) от контрольного значения, через сутки — на 41,0 % ($p=0,021$), через 7 суток — на 23,8 % ($p=0,038$), через 14 суток после гипоксии — на 14,9 % ($p=0,042$) от значения до гипоксии. В гиппокампе самцов установлено, что концентрация BDNF сразу после гипоксии была выше на 16,4 % ($p=0,002$) от контрольного значения, через сутки — на 25,1 % ($p=0,031$), через 7 суток — на 11,8 % ($p=0,034$), через 14 суток после гипоксии — на 3,5 % от значения до гипоксии.

В целом мозге самок концентрация BDNF сразу после гипоксии была выше на 19,1 % ($p=0,021$) от контрольного значения, через сутки — на 50,5 % ($p=0,045$), через 7 суток — на 38,4 % ($p=0,023$), через 14 суток после гипоксии — на 17,1 % ($p=0,001$) от значения до гипоксии. Во фронтальной коре самок установлено, что концентрация BDNF сразу после гипоксии была выше на 20,6 % ($p=0,023$) от контрольного значения, через сут-

ки — на 46,9 % ($p=0,024$), через 7 суток — на 29,4 % ($p=0,001$), через 14 суток после гипоксии — на 11,0 % ($p=0,001$) от значения до гипоксии. В гипоталамусе самок установлено, что концентрация BDNF сразу после гипоксии была выше на 16,6 % ($p=0,002$) от контрольного значения, через сутки — на 36,1 % ($p=0,013$), через 7 суток — на 20,6 % ($p=0,003$), через 14 суток после гипоксии — на 6,5 % от значения до гипоксии. В гиппокампе самок установлено, что концентрация BDNF сразу после гипоксии была выше на 28,0 % ($p=0,034$) от контрольного значения, через сутки — на 47,6 % ($p=0,002$), через 7 суток — на 31,0 % ($p=0,001$), через 14 суток после гипоксии — на 13,0 % ($p=0,002$) от значения до гипоксии.

С помощью ДДА при анализе концентрации BDNF в различных структурах мозга после воздействия ОНГ установлено, что значимое влияние ОНГ на концентрацию BDNF в целом мозге ($F_{1, 100}=16,53$; $p=0,031$); отсутствие влияния пола крыс ($F_{1, 100}=1,59$; $p=0,274$) и значимое влияние сочетанного взаимодействия этих факторов ($F_{1, 100}=11,26$; $p=0,010$) в динамике всех четырех измерений. Проведенный post hoc анализ показал повышенную концентрацию BDNF в мозге самцов, перенесших гипоксию ($p=0,021$), по сравнению с самками 2 группы ($p=0,017$). При анализе концентрации BDNF во фронталь-

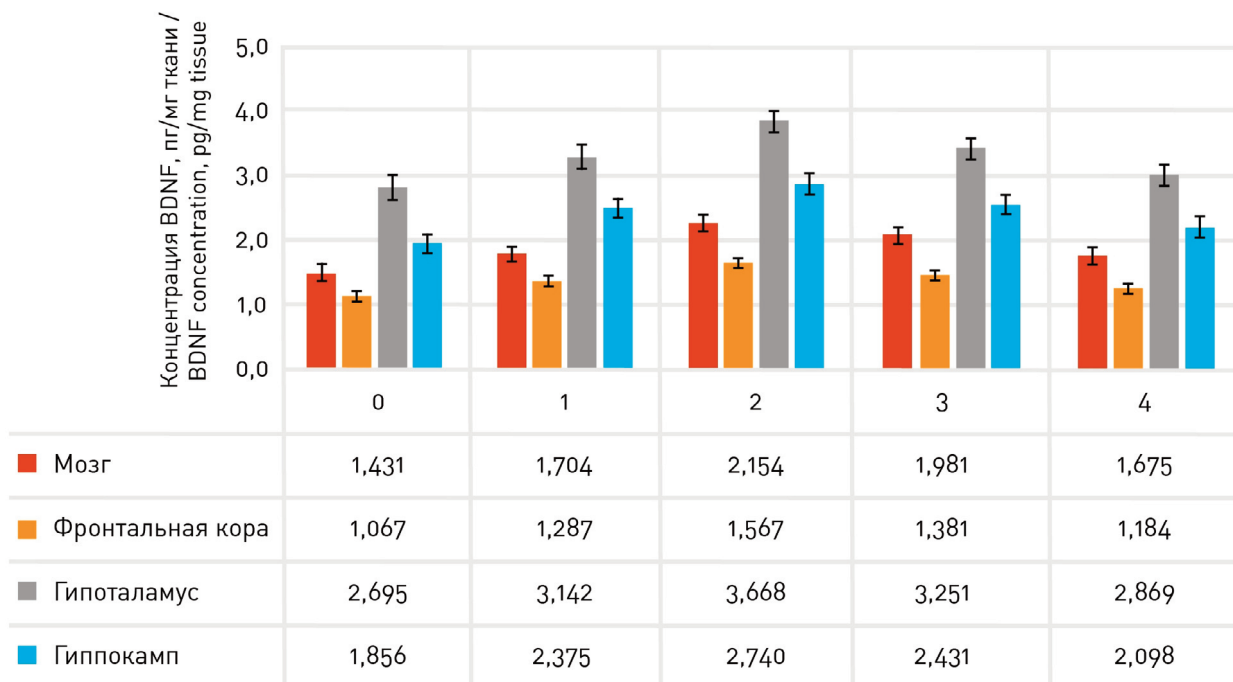


Рис. 2. Динамика концентрации BDNF в различных структурах мозга самок после воздействия острой нормобарической гипоксии (ОНГ). 0 – до воздействия гипоксии; 1 – сразу после воздействия ОНГ; 2 – через сутки после воздействия ОНГ; 3 – через 7 суток после воздействия ОНГ; 4 – через 14 суток после воздействия ОНГ.

Fig. 2. Dynamics of BDNF concentration in various brain structures of females after exposure to acute normobaric hypoxia (ANH). 0 – before hypoxia; 1 – immediately after exposure to ANH; 2 – 24 hours after exposure to ANH; 3 – 7 days after exposure to ANH; 4 – 14 days after exposure to ANH.

ной коре после воздействия ОНГ установлено ее значимое влияние на концентрацию BDNF ($F_{1, 100}=8,62$; $p=0,001$); отсутствие влияния пола крыс ($F_{1, 100}=2,06$; $p=0,394$) и отсутствие значимого влияния сочетанного взаимодействия этих факторов ($F_{1, 100}=0,93$; $p=0,581$) в динамике всех четырех измерений. Анализ концентрации BDNF в гипоталамусе после воздействия ОНГ установил ее значимое влияние на концентрацию BDNF ($F_{1, 100}=10,69$; $p=0,038$); отсутствие влияния пола крыс ($F_{1, 100}=3,69$; $p=0,921$) и отсутствие значимого влияния сочетанного взаимодействия этих факторов ($F_{1, 100}=1,54$; $p=0,069$) в динамике всех четырех измерений. Анализ концентрации BDNF в гиппокампе после воздействия ОНГ установил ее значимое влияние на концентрацию BDNF ($F_{1, 100}=13,84$; $p=0,001$); отсутствие влияния пола крыс ($F_{1, 100}=4,09$; $p=0,772$) и значимое влияние сочетанного взаимодействия этих факторов ($F_{1, 100}=12,58$; $p=0,001$) в динамике всех четырех измерений. Проведенный *post hoc* анализ показал повышенную концентрацию BDNF в мозге самок, перенесших гипоксию ($p=0,021$), по сравнению с самцами 2 группы ($p=0,034$).

Обсуждение. Нами проведено исследование динамики концентрации BDNF в различных структурах мозга крысят обоего пола до воздействия гипоксии, сразу после воздействия ОНГ, через сутки после воздействия ОНГ, через 7 суток после воздействия ОНГ и через 14 суток после воздействия ОНГ и было установлено следующее: в целом мозге, фронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе крыс обоих полов, перенесших гипоксию, наблюдается возрастание концентрации BDNF до 7 суток после воздействия гипоксии, а затем установлено снижение концентрации. Но стоит отметить, что концентрация BDNF в целом мозге у самок была существенно ниже, чем у самцов в динамике эксперимента, а в гиппокампе наоборот.

Изменение концентрации BDNF в целом мозге самцов и самок сменяется восстановлением нейротрофина до нормального уровня к 18 дню жизни в исследованных структурах (фронтальная кора, гипоталамус, гиппокамп), что совпадает по времени с увеличением нейрогенеза и миграцией нейронов, обнаруженной через 2 недели после неонатальной гипоксии-ишемии у грызунов [12]. Изменение концентрации и экспрессии BDNF в целом мозге могут отражать адаптивный ответ на гипоксию в неонатальном мозге [13]. Нейротрофины действуют локально в месте высвобождения и особенно интенсивно индуцируют ветвление дендритов и «спрутинг» аксонов в направлении клеток-мишеней. Как известно,

синаптический спрутинг обеспечивает дополнительное усиление существующих нейрональных токов [14] и образование новых полисинаптических связей [15, 16]. Данные процессы обуславливают пластичность нейрональной ткани и формируют механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций. Согласно клиническим данным, изменение концентрации BDNF уже на первой неделе жизни позволяет с большой вероятностью прогнозировать формирование структурных изменений головного мозга [17].

Полученные нами результаты согласуются с работами других авторов. Так, в работе Scheerens неонатальная асфиксия привела к отставленному повышению концентрации BDNF в гиппокампе мышей на 21 день жизни [18]. В работе Pereira с соавторами было зарегистрировано увеличение концентрации BDNF в гиппокампе и тенденция к возрастанию этого показателя в коре у крыс через 86 дней после неонатальной гипоксии [19]. Увеличение концентрации BDNF в модели гипоксии-ишемии было отмечено в ипсилатеральном полушарии через 32 дня после воздействия, и данный эффект не зависел от пола [20]. Однако в другом исследовании авторами было показано снижение уровня BDNF в гиппокампе мышей через 35 дней после гипоксии [21]. Таким образом, данные по изменению содержания BDNF в мозге животных, перенесших неонатальную гипоксию, достаточно противоречивы, однако в большинстве работ показано отставленное увеличение содержания этого нейротрофина. Некоторые авторы связывают это увеличение с усилением нейрогенеза и миграции нейронов, которые наблюдаются у грызунов через 2 недели после гипоксии [22]. По мнению других исследователей, возрастание уровня нейротрофического фактора в гиппокампе связано с повреждением мозга больше, чем с его нейропротекторной ролью [19]. На основании полученных нами результатов и данных литературы можно предположить, что в исследуемых структурах мозга через 1 месяц после гипоксии у самцов крыс присутствуют структурные и/или функциональные повреждения, что приводит к сохранению повышенного уровня BDNF.

Заключение. Острая нормобарическая гипоксия приводит к возрастанию концентрации BDNF до 7 суток после воздействия гипоксии в целом мозге, фронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе крыс обоих полов, а затем концентрация нейротрофина снижается до физиологической нормы. В динамике эксперимента концентрация BDNF в целом мозге у самок была существенно ниже, чем у самцов, а в гиппокампе — наоборот.

Литература

1. Федотова Н. Н. Исследование влияния перинатальной гипоксии на физическое и сенсомоторное развитие крысят / Н. Н. Федотова, О. Н. Павлова, О. Н. Гуленко, В. В. Леонов, Е. В. Лукенюк // Современные вопросы биомедицины. — 2025. — Т. 9. — № 1 (31). doi: 10.24412/2588-0500-2025_09_01_18.
2. Ордян Н. Э. Нарушения вследствие перинатальной гипоксии поведенческой и гормональной стресс-реакций крыс подросткового возраста и их коррекция новым производным ГАМК / Н. Э. Ордян, В. К. Акулова, С. Г. Пивина, В. А. Отеллин, И. Н. Тюрников // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 2019. — Т. 55. — № 1. — С. 59–64. doi: 0.1134/S0044452919010091.
3. Piesova, M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain / M. Piesova, M. Mach // Physiological Research. — 2020. — Vol. 69. — P. 199–213. doi: 10.33549/physiolres.934198.
4. Гудашева Т. А. Дипептидный миметик фактора роста нервов стимулирует нейрогенез и синаптогенез в гиппокампе и стриатуме взрослых крыс с фокальной церебральной ишемией / Т. А. Гудашева, П. Ю. Поварнина, А. А. Волкова, С. В. Круглов, Т. А. Антипова, С. Б. Середенин // Acta Naturae (русскоязычная версия). — 2019. — Т. 11. — № 3(42). — С. 31–37. doi: 10.32607/20758251-2019-11-3-31-37.
5. Коробцов А. В. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии / А. В. Коробцов, С. Г. Калининченко, Н. Ю. Матвеева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2018. — № 4. — С. 235–241. doi: 10.24411/2075-4094-2018-16130.
6. Berretta A. Poststroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor / A. Berretta, Y. C. Tzeng, A. N. Clarkson // Expert Review of Neurotherapeutics. — 2014. — Vol. 14. — № 11. — P. 1335–1344. doi: 10.1586/14737175.2014.969242.
7. Bibel M. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75(NTR) / M. Bibel, E. Hoppe, Y. A. Barde // EMBO Journal. — 1999. — Vol. 18. — № 3. — P. 616–622. doi: 10.1093/emboj/18.3.616.
8. Chen A. I. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury / A. I. Chen, L. J. Xiong, Y. U. Tong, M. Mao // Biomedical Reports. — 2013. — Vol. 1. — № 2. — P. 167–176. doi: 10.3892/br.2012.48.
9. Hu Y. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation / Y. Hu, S.J. Russek // Journal of Neurochemistry. — 2008. — Vol. 105. — P. 1–17. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05237.x.
10. Jiang Y. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats / Y. Jiang, N. Wei, T. Lu, J. Zhu, G. Xu, X. Liu // Neuroscience. — 2011. — Vol. 172. — P. 398–405. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.
11. Stadlin A. Development of a postnatal 3-day-old rat model of mild hypoxic-ischemic brain injury / A. Stadlin, A. James, R. Fiscus, Y. F. Wong, M. Rogers, C. Haines // Brain Research. — 2003. — Vol. 993. — № 1–2. — P. 101–110. doi: 10.1016/j.brainres.2003.08.058.
12. Yang Z. Sustained neocortical neurogenesis after neonatal hypoxic/ischemic injury / Z. Yang, M. V. Covey, C. L. Bitel, L. Ni, G. M. Jonakait, S. W. Levison // Annals of Neurology. — 2007. — Vol. 61. — № 3. — P. 199–208. doi: 10.1002/ana.21068.
13. Wang H. Secretion of brain-derived neurotrophic factor from PC12 cells in response to oxidative stress requires autocrine dopamine signaling / H. Wang, G. Yuan, N. R. Prabhakar, M. Boswell, D.M. Katz // Journal of Neurochemistry. — 2006. — Vol. 96. — № 3. — P. 694–705. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03572.x.
14. Kang H. Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus / H. Kang, E. M. Schuman // Science. — 1995. — Vol. 267. — № 5204. — P. 1658–1662. doi: 10.1126/science.7886457.
15. Chen S. C. Novel molecular correlates of neuronal death and regeneration / S. C. Chen, H. D. Soares, J. I. Morgan // Advances in Neurology. — 1996. — Vol. 71. — P. 433–449.
16. Johansson B. B. Functional recovery after brain infarction / B. B. Johansson // Cerebrovascular Diseases. — 1995. — Vol. 5. — № 4. — P. 278–281. doi: 10.1111/j.1750-3639.1994.tb00814.x.
17. Голосная Г. С. Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС / Г. С. Голосная, С. А. Котий // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 149.
18. Scheepens A. The effect of a global birth asphyxia on the ontogeny of BDNF and NGF protein expression in the juvenile brain / A. Scheepens, G. Wassink, C. E. Blanco // Developmental Brain Research. — 2003. — Vol. 140. — № 2. — P. 215–221. doi: 10.1016/s0165-3806(02)00608-9.
19. Pereira L. O. Long-term effects of environmental stimulation following hypoxia-ischemia on the ox-

- idative state and BDNF levels in rat hippocampus and frontal cortex / L. O. Pereira, P. M. Nabinger, A. C. P. Strapasson, P. Nardin, C. A. S. Gonzalves, I. R. Siqueira, C. A. Netto // *Brain Research*. — 2009. — Vol. 1247. — P. 188–195.
20. Diaz J. Therapeutic hypothermia provides variable protection against behavioral deficits after neonatal hypoxia-ischemia: a potential role for brain-derived neurotrophic factor / J. Diaz, S. Abiola, N. Kim, O. Avaritt [et al.] // *Developmental Neuroscience*. — 2017. — Vol. 39. — № 1–4. — P. 257–272.
21. Wang Z. Sodium hydrosulfide prevents hypoxia-induced behavioral impairment in neonatal mice / Z. Wang, J. Zhan, X. Wang, J. Gu, K. Xie, Q. Zhang, D. Liu // *Brain Research*. — 2013. — Vol. 1538. — P. 126–134. doi: 10.1016/j.brainres.2013.09.043.
22. Chavez-Valdez R. Sexual dimorphism in BDNF signaling after neonatal hypoxia-ischemia and treatment with necrostatin-1 / R. Chavez-Valdez, L. J. J. Martin, S. Razdan, E. B. B. Gauda, F. J. J. Northington // *Neuroscience*. — 2014. — Vol. 260. — P. 106–119.

Fedotova N.¹, Pavlova O.², Leonov V.², Zhelonkin N.², Gerasimova O.¹, Pavlova O.²

Study of BDNF concentration dynamics in various brain structures in rats after exposure to acute normobaric hypoxia

¹ Reaviz Saratov Medical University

² Samara State Medical University

Abstract.

Perinatal hypoxia is a significant problem that affects the development of the nervous system and subsequent cognitive functions in both humans and animals. In response to hypoxic exposure, the body produces trophic factors - neurotrophins, regulatory proteins that are synthesized in neurons and glia - NGF (nerve growth factor), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor). BDNF supports differentiation, maturation and survival of neurons, and also exhibits a neuroprotective effect under adverse conditions such as glutamatergic stimulation, cerebral ischemia, hypoglycemia and neurotoxicity. The goal is to study the dynamics of BDNF concentration in various brain structures of rats after exposure to acute normobaric hypoxia.

Materials and Methods. *The work was carried out on Wistar rats of both sexes (20 sexually mature females and 10 sexually mature males, which were equally divided into 2 groups by the randomization principle and from which the offspring were obtained). Group 1 was the control, and the state of premature human pregnancy was modeled for animals of Group 2: the effect of acute normobaric hypoxia on rat pups on the second postnatal day and subsequently the dynamics of BDNF concentration in the brain tissues, frontal cortex, hypothalamus and hippocampus of rat pups was assessed by the enzyme immunoassay method.*

Results. *It was found that acute normobaric hypoxia leads to an increase in BDNF concentration up to 7 days after exposure to hypoxia in the whole brain, frontal cortex, hypothalamus and hippocampus of rats of both sexes, and then the concentration of neurotrophin decreases to the physiological norm. During the experiment, the concentration of BDNF in the whole brain of females was significantly lower than in males, and in the hippocampus – vice versa.*

Keywords: *perinatal hypoxia; rats, acute normobaric hypoxia; brain; frontal cortex; hypothalamus; hippocampus.*

References

1. Fedotova N. N. Study of the influence of perinatal hypoxia on the physical and sensorimotor development of rat pups / N. N. Fedotova, O. N. Pavlova, O. N. Gulenko, V. V. Leonov, E. V. Lukenyuk // *Modern issues of biomedicine*. — 2025. — Vol. 9. — № 1 (31). doi: 10.24412/2588-0500-2025_09_01_18.
2. Ordyan N. E. Disturbances in behavioral and hormonal stress responses of adolescent rats due to perinatal hypoxia and their correction by a new GABA derivative / N. E. Ordyan, V. K. Akulova, S. G. Pivina, V. A. Otellin, I. N. Tyurenkov // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. — 2019. — T. 55. — № 1. — P. 59–64. doi: 0.1134/S0044452919010091.
3. Piesova, M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain / M. Piesova, M. Mach // *Physiological Research*. — 2020. — Vol. 69. — P. 199–213. doi: 10.33549/physiolres.934198.
4. Gudasheva T. A. Dipeptide mimetic of nerve growth factor stimulates neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampus and striatum of adult rats with fo-

- cal cerebral ischemia / T. A. Gudasheva, P. Yu. Povarnina, A. A. Volkova, S. V. Kruglov, T. A. Antipova, S. B. Seredenin // *Acta Naturae* (Russian version). — 2019. — Vol. 11. — №3 (42). — P. 31–37. doi: 10.32607/20758251-2019-11-3-31-37.
5. Korobtsov A. V. Characteristics of neurotrophins and their localization in the neocortex of rats during acute experimental ischemia / A. V. Korobtsov, S. G. Kalinichenko, N. Yu. Matveeva // *Bulletin of new medical technologies. Electronic publication*. — 2018. — № 4. — P. 235–241. doi: 10.24411/2075-4094-2018-16130.
 6. Berretta A. Poststroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor / A. Berretta, Y. C. Tzeng, A. N. Clarkson // *Expert Review of Neurotherapeutics*. — 2014. — Vol. 14. — № 11. — P. 1335–1344. doi: 10.1586/14737175.2014.969242.
 7. Bibel M. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75(NTR) / M. Bibel, E. Hoppe, Y. A. Barde // *EMBO Journal*. — 1999. — Vol. 18. — № 3. — P. 616–622. doi: 10.1093/emboj/18.3.616.
 8. Chen A. I. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury / A. I. Chen, L. J. Xiong, Y. U. Tong, M. Mao // *Biomedical Reports*. — 2013. — Vol. 1. — № 2. — P. 167–176. doi: 10.3892/br.2012.48.
 9. Hu Y. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation / Y. Hu, S. J. Russek // *Journal of Neurochemistry*. — 2008. — Vol. 105. — P. 1–17. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05237.x.
 10. Jiang Y. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats / Y. Jiang, N. Wei, T. Lu, J. Zhu, G. Xu, X. Liu // *Neuroscience*. — 2011. — Vol. 172. — P. 398–405. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.
 11. Stadlin A. Development of a postnatal 3-day-old rat model of mild hypoxic-ischemic brain injury / A. Stadlin, A. James, R. Fiscus, Y. F. Wong, M. Rogers, C. Haines // *Brain Research*. — 2003. — Vol. 993. — № 1–2. — P. 101–110. doi: 10.1016/j.brainres.2003.08.058.
 12. Yang Z. Sustained neocortical neurogenesis after neonatal hypoxic/ischemic injury / Z. Yang, M. V. Covey, C. L. Bitel, L. Ni, G. M. Jonakait, S. W. Levison // *Annals of Neurology*. — 2007. — Vol. 61. — № 3. — P. 199–208. doi: 10.1002/ana.21068.
 13. Wang H. Secretion of brain-derived neurotrophic factor from PC12 cells in response to oxidative stress requires autocrine dopamine signaling / H. Wang, G. Yuan, N. R. Prabhakar, M. Boswell, D. M. Katz // *Journal of Neurochemistry*. — 2006. — Vol. 96. — № 3. — P. 694–705. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03572.x.
 14. Kang H. Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus / H. Kang, E. M. Schuman // *Science*. — 1995. — Vol. 267. — № 5204. — P. 1658–1662. doi: 10.1126/science.7886457.
 15. Chen S. C. Novel molecular correlates of neuronal death and regeneration / S. C. Chen, H. D. Soares, J. I. Morgan // *Advances in Neurology*. — 1996. — Vol. 71. — P. 433–449.
 16. Johansson B. B. Functional recovery after brain infarction / B. B. Johansson // *Cerebrovascular Diseases*. — 1995. — Vol. 5. — № 4. — P. 278–281. doi: 10.1111/j.1750-3639.1994.tb00814.x.
 17. Golosnaya G. S. Vasculoendothelial growth factor (VEGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in newborns with perinatal hypoxic lesions of the central nervous system / G. S. Golosnaya, S. A. Kotiy // *Issues of modern pediatrics*. — 2006. — № 5. — P. 149.
 18. Scheepens A. The effect of a global birth asphyxia on the ontogeny of BDNF and NGF protein expression in the juvenile brain / A. Scheepens, G. Wassink, C. E. Blanco // *Developmental Brain Research*. — 2003. — Vol. 140. — № 2. — P. 215–221. doi: 10.1016/s0165-3806(02)00608-9.
 19. Pereira, L. O. Long-term effects of environmental stimulation following hypoxia-ischemia on the oxidative state and BDNF levels in rat hippocampus and frontal cortex / L. O. Pereira, P. M. Nabinger, A. C. P. Strapasson, P. Nardin, C. A. S. Gonzalves, I. R. Siqueira, C. A. Netto // *Brain Research*. — 2009. — Vol. 1247. — P. 188–195. doi: 10.1016/j.brainres.2008.10.017.
 20. Diaz J. Therapeutic hypothermia provides variable protection against behavioral deficits after neonatal hypoxia-ischemia: a potential role for brain-derived neurotrophic factor / J. Diaz, S. Abiola, N. Kim, O. Avaritt, D. Flock, J. Yu, F. J. Northington, R. Chavez-Valdez // *Developmental Neuroscience*. — 2017. — Vol. 39. — № 1–4. — P. 257–272. doi: 10.1159/000454949.
 21. Wang Z. Sodium hydrosulfide prevents hypoxia-induced behavioral impairment in neonatal mice / Z. Wang, J. Zhan, X. Wang, J. Gu, K. Xie, Q. Zhang, D. Liu // *Brain Research*. — 2013. — Vol. 1538. — P. 126–134. doi: 10.1016/j.brainres.2013.09.043.
 22. Chavez-Valdez R. Sexual dimorphism in BDNF signaling after neonatal hypoxia-ischemia and treatment with necrostatin-1 / R. Chavez-Valdez, L. J. J. Martin, S. Razdan, E. B. B. Gauda, F. J. J. Northington // *Neuroscience*. — 2014. — Vol. 260. — P. 106–119. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.12.023.

Сведения об авторах:

Федотова Наталья Николаевна – старший преподаватель, кафедра медико-биологических дисциплин; Частное учреждение образовательной организации высшего образования «Саратовский медицинский университет «Реавиз»; 410003, Россия, Саратовская обл., Саратов, Верхний рынок, к. 10.

Павлова Ольга Николаевна – доктор биологических наук, заведующий кафедрой физиологии, доцент; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: casiopeya13@mail.ru.

Леонов Виктор Валериевич – кандидат медицинских наук, кафедра физиологии, доцент; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Желонкин Николай Николаевич – кандидат фармацевтических наук, кафедра фармацевтической технологии с курсом биотехнологий – базовая кафедра «Озон Фармацевтика», доцент; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: 33221111@mail.ru.

Герасимова Ольга Валерьевна – кандидат биологических наук, кафедра медико-биологических дисциплин, доцент; Частное учреждение образовательной организации высшего образования «Саратовский медицинский университет «Реавиз»; 410003, Россия, Саратовская обл., Саратов, Верхний рынок, к. 10; e-mail: olgagera2010@yandex.ru.

Павлова Кристина Александровна – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: kristina2005dead@yandex.ru.

Authors:

Fedotova Natalya Nikolaevna – Senior Lecturer, Department of Medical and Biological Disciplines; Private Institution of Higher Education "Saratov Medical University "Reaviz"; 410003, Russia, Saratov region, Saratov, Verkhniy Rynok, bldg. 10.

Pavlova Olga Nikolaevna – Dr Habil. (Biol. Sci.), Head of the Department of Physiology, Associate Professor; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: casiopeya13@mail.ru.

Leonov Viktor Valerievich – PhD (Med. Sci.), Department of Physiology, Associate Professor; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89.

Zhelonkin Nikolay Nikolaevich – PhD, Department of Pharmaceutical Technology with a Biotechnology Course – Ozone Pharmaceuticals Basic Department, Associate Professor; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: 33221111@mail.ru.

Gerasimova Olga Valeryevna – PhD, Department of Medical and Biological Disciplines, Associate Professor; Private Institution of Higher Education "Saratov Medical University "Reaviz"; 410003, Russia, Saratov Region, Saratov, Verkhniy Rynok, Bldg. 10; e-mail: olgagera2010@yandex.ru.

Pavlova Kristina Aleksandrovna – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: kristina2005dead@yandex.ru.