# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 2

# OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 2

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ISSN 2313-7347



© Блинов Д.В., 2016

DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.055-063

# БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

*Блинов Д.В.*

***ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва***

***Резюме***

*Преэклампсия (гестоз) и эклампсия, а также острая интранатальная гипоксия нередко ведут к развитию перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Характерными структурными изменениями при этом являются перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Последствиями гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде могут быть гидроцефалия, микроцефалия, детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия и задержка психомоторного развития. Степень тяжести и прогноз заболевания не всегда представляется возможным точно определить рутинными методами клинического, инструментального и лабораторного обследования. Так как доказано, что перинатальному гипоксически-ишемическому поражению ЦНС всегда сопутствует нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), то забарьерные нейроспецифические белки (НСБ) могут рассматриваться в качестве маркеров данного патологического процесса. На сегодня более или менее подробно описано свыше 120 НСБ, в частности неферментные нейроспецифические $Ca^{+}$-связывающие белки; неферментные НСБ, ответственные за процессы адгезии и межклеточного узнавания; сократительные и цитоскелетные белки нервной ткани; секретируемые регуляторные и транспортные НСБ; белки миелина и НСБ глии. Для оценки состояния гематоэнцефалического барьера целесообразно из множества известных НСБ выбрать наиболее изученные протеины, являющиеся маркерами нейронов и астроцитов. Такими НСБ являются глиофибриллярный кислый протеин (gliofibrillary acid protein, GFAP) и нейроспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE). В обычных условиях данные НСБ не выходят за ГЭБ и могут практически не определяться в сыворотке крови. При нарушении проницаемости ГЭБ НСБ проникают в периферический кровоток и могут быть определены. Динамическое определение содержания НСБ в сыворотке крови может быть целесообразным для оценки резистентности ГЭБ, определения степени тяжести поражения ЦНС и прогноза течения заболевания у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.*

***Ключевые слова***

*ЦНС, НСБ, NSE, GFAP, ГЭБ, гипоксия, ишемия.*

**Статья поступила:** 29.10.2015 г.; **в доработанном виде:** 17.12.2015 г.; **принята к печати:** 14.01.2016 г.

**Конфликт интересов**

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

**Для цитирования**
Блинов Д.В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 55-63.

**PROTEIN MARKERS OF THE HYPOXIC-ISCHEMIC INJURY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN THE PERINATAL PERIOD**

Blinov D.V.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

***Summary***

*Preeclampsia (gestosis) and eclampsia, as well as the acute intranatal hypoxy often act as trigger for the development of the perinatal hypoxic-ischemic brain injury. That is accompanied by such typical structural changes as periventricular leukomalacia (PVL) and intraventricular hemorrhages (IVH). The hypoxic-ischemic brain injury in the perinatal period can have such consequences as hydrocephaly, microcephaly, infantile cerebral paralysis (ICP), epilepsy and motormental retardation. It is not always possible to determine the disease gravity and forecast of the disease by routine methods of clinical, instrumental and laboratory examination. As it is proved, that the perinatal hypoxic-ischemic brain injury is always accompanied by the disruption of Blood-Brain-Barrier (BBB) permeability for neuron-specific proteins (NSP). NSP can be considered as markers of this pathologic process. Nowadays there are more or less details on 120 NSP, namely, non-enzyme neurospecific $Ca^{+}$-binding proteins; non-enzyme NSP, responsible for adhesion and intercellular recognition processes; contractile and cytoskeletal nervous tissue proteins; secreted regulatory and transport NSP; myeline proteins and glial NSP. To evaluate BBB status it is expedient to select from the variety of known NSP most studied proteins, being neurons' and astrocytes' markers. Such NSP are gliofibrillary acid protein, GFAP and neuron-specific enolase, NSE. In normal conditions the NSP are within BBB and can be almost undeterminable in the blood serum. In case of the BBB permeability disruption NSP penetrate to the peripheral blood flow and can be determined. The dynamic determination of the NSP in the blood serum can be expedient to evaluate the BBB resistance, to determine the degree of the CNS injury and the disease state forecast at children with perinatal hypoxic-ischemic brain injury.*

***Key words***
*CNS, NSP, NSE, GFAP, hypoxia, ischemia.*

**Received:** 29.10.2015; **in the revised form:** 17.12.2015; **accepted:** 14.01.2016.

**Conflict of interests**
The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

**For citation**
Blinov D.V. Protein markers of the hypoxic-ischemic injury of the central nervous system in the perinatal period. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 2: 55-63 (in Russian).

**Corresponding author**
Address: ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, Russia, 117997.
E-mail address: blinov2010@gmail.com.

## Введение

Гипоксически-ишемическое поражение мозга в перинатальном периоде является одной из основных причин смертности новорожденных, а также развития тяжелой патологии ЦНС с исходом в инвалидизацию [3,4,5]. В свете последних тенденций в сфере акушерства и перинатологии, когда снижаются медицинские критерии регистрации новорожденных (в т.ч. срок беременности, масса при рождении и т.п.) [2,10], данная проблема становится все более актуальной. Ведь обратной стороной значительного прогресса технологий в выхаживании таких новорожденных, выходить которых представлялось невозможным еще 5-10 лет назад, в части случаев является



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

увеличение встречаемости стойких неврологических расстройств.

По различным данным, в последующем морфофункциональные нарушения со стороны ЦНС имеют от 20 до 50% новорожденных, имевших острую интранатальную гипоксию, или чьи матери имели преэклампсию и различной степени тяжести эклампсию. Нарушения деятельности ЦНС могут клинически проявляться в виде различных форм гидроцефалии, вторичной микроцефалии, детского церебрального паралича (ДЦП), судорожных (эпилептиформных) синдромов, а также задержкой психомоторного развития [3,5,43]. Большой методической проблемой продолжает оставаться адекватное и своевременное определение степени тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных. Это, в свою очередь, определяет трудности в оценке течения и исхода [4,13,43].

Характерными структурными изменениями при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС являются перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) [8,35,36,43]. ПВЛ представляет собой коагуляционный некроз белого вещества, расположенного вокруг боковых желудочков мозга. Поражение может быть фокальным, с эволюцией во множественные эхонегативные полости, и реже – диффузным, с формированием псевдокист [35,36]. Основным повреждением при ВЖК является кровоизлияние в субэпендимальный герминативный матрикс, наиболее выраженный на 26-32-й неделе гестации и инволюционирующий к 38-40-й неделе (область плюрипотентных клеток-предшественников нейронов и глиальных клеток, расположенная вентролатерально по отношению к боковому желудочку). Разрыв стенок сосудов герминативного матрикса и развитие ВЖК является следствием сочетанного воздействия таких сосудистых, интра- и экстраваскулярных факторов, как увеличенная скорость мозгового кровотока при реперфузии, системная гипертензия, нарушение свертывания крови, отсутствие поддерживающей стромы вокруг сосудов, повышение фибринолитической активности [35,43].

## Нейроспецифические белки: идентификация и классификация

Ряд исследователей патогенеза гипоксически-ишемических поражений ЦНС полагает, что после первичного повреждения нервной ткани запускаются аутоиммунные процессы, определяющие последующее нарушение резистентности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [1,3,6,11]. Важную роль в развитии данного механизма могут играть нейроспецифические белки (НСБ), которые в норме не определяются в сыворотке крови, но выходят в периферический кровоток при нарушении резистентности ГЭБ [4,11,12,20].

Идентификация НСБ проводится различными способами. Наиболее часто применяются следующие методы [4,7,11,38]:

1. Сравнение белкового спектра мозга с белковыми спектрами других органов, в т.ч. путем наложения электрофореграмм после двумерного электрофореза; при этом могут быть выявлены как новые НСБ, так и их изоэлектрические точки, молекулярные массы, субъединичный состав и даже примерное количество;
2. Иммунохимические методы, позволяющие определить нейроспецифические антигенные детерминанты (метод моноклональных антител; метод с использованием истощенных антисывороток: обработанные таким образом антисыворотки содержат антитела только к нейроспецифическим антигенным детерминантам);
3. Направленный поиск НСБ в различных участках и отделах мозга, в клеточных популяциях и в субклеточных структурах;
4. Направленный поиск нейроспецифических изоферментов путем выявления ферментативной активности уже известных ферментов у вновь выделенных НСБ;
5. Методы генной инженерии, когда в качестве исходного материала применяется м-РНК мозга, с которой транскрибируется характерный НСБ;
6. «Дедуктивное» определение аминокислотных последовательностей белков нервной ткани – по нуклеотидным последовательностям генетической ДНК и м-РНК.

На сегодняшний день описаны строение и функции более чем 120 нейроспецифических белков (хотя и с различной степенью детализации). Продолжают появляться публикации, посвященные открытию новых НСБ [11,39]. Специфичность белков для нервной ткани определяется наличием их в ней в количестве, существенно превышающем таковое в других органах и тканях. Не менее важно участие данных белков в реализации функций нервной системы, таких как процессы генерации и проведения нервного импульса, установление межклеточных контактов, регуляции проницаемости ионных каналов, а также в механизмах обучения и формировании памяти. Из этого следует, что НСБ тесно связаны с функциональным состоянием нервной системы.

В разные годы предпринимались попытки классификации НСБ, однако на сегодня ни одна из предложенных классификаций не является общепринятой [1,11]. НСБ можно классифицировать по их функциональным и химическим характеристикам:

*Неферментные нейроспецифические $Ca^+$-связывающие белки.* По особенностям структуры различают аннексины, содержащие длинные консервативные последовательности преимущественно дикарбоновых аминокислот. К аннексинам относится группа белков



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

S100 [18,30,37,40]. S100 был первым НСБ, открытым в 1965 г. Б. Муром и Мак-Грегором при сравнении белковых карт водорастворимых белков мозга и печени [11]. Другими белками данной группы являются кальмодулин (важнейший регулятор и посредник эффектов Ca), кальцийнейрин, фосфомиристин и группа синаптических белков (синаптобревин, синалтофизин, синтаксин, синаптогамин и др.).

*Неферментные нейроспецифические белки, ответственные за процессы адгезии и межклеточного узнавания.* В эту группу преимущественно входят гликопротеины. Это довольно гетерогенная группа антигенов. Гликопротеины играют ключевую роль в построении межклеточных контактов, участвуют в синаптической передаче, рецепторных реакциях, реализации механизмов памяти.

*Сократительные и цитоскелетные белки нервной ткани.* Данные белки обеспечивают пластичность и механическую подвижность нервной ткани, находясь в составе микротрубочек, нейрофиламентов и других пре- и постсинаптических образований. Они также участвуют в переносе соединений между разными областями нейрона, в поддержании пространственного расположения различных частей нейрона. Далеко не все антигены данной группы являются специфичными для нервной ткани. Так, миозин и актин нервной ткани не отличаются от сократительных белков других тканей. Нейротубулин (а-тубулин и р-тубулин) в составе микротрубочек, актомиозиноподобные антигены нейрин, стенин, сократительный белок нейронов кинезин, белок 14-3-2, или нейроспецифическая енолаза (neuron-specific enolase – NSE) – наиболее распространенные сократительные и цитоскелетные белки нервной ткани [11,18,30,37].

*Секретируемые регуляторные и транспортные нейроспецифические белки.* Данные НСБ выполняют функцию транспорта и защиты от разрушения пептидных регуляторов, вырабатываемых ЦНС. Из них наиболее изучены нейрофизины (имеются три фракции этих нейроспецифических белков – НФ1, НФН, НФШ, а также четыре минорные фракции) и нейротрофины (факторы роста и трофики нервов, стимулирующие дифференциацию нейронов, поддерживающие их выживание, индуцирующие рост дендритов и аксонов). К настоящему времени наиболее изучены три нейротрофина, близких друг другу по структуре: NGF, BDNF и NT3. NGF поддерживает нейроны периферических симпатических ганглиев, а также холинергические нейроны переднего мозга; BDNF – часть моторных и сенсорных нейронов, а NT3 – нейроны гиппокампа. Трофическая функция и стимуляция роста аксонов нейротрофинами имеют особое значение в онтогенезе, при повреждениях ЦНС, а также в некоторых критических состояниях, например, при эпилептических приступах.

*Белки миелина.* К настоящему времени известно несколько десятков белков миелина. Основной белок миелина (Mielin basic protein – MBP), по-видимому, определяет быстрое проведение нервного импульса по аксонам, которые он окружает [28]. Роль протеолипидного белка Фолча, белка Вольфграма, миелинассоциированного гликопротеина до конца еще не выяснена.

*Нейроспецифические белки глии.* В качестве специфических маркеров астроглии можно рассматривать выделенный из $\alpha_2$-глобулинов мозга нейроспецифический $\alpha_2$-гликопротеин с молекулярной массой 45 кД. В мозге человека он появляется на 16-й неделе эмбрионального развития. Другим таким белком является глиофибриллярный кислый протеин (gliofibrillary acid protein – GFAP) [21,26,34]. Молекулярная масса GFAP составляет 40-54 кД. Глиальная локализация этого белка также позволяет использовать его как «маркерный» белок для этих клеток. В качестве белков, специфичных для микроглии, можно расценивать многие из белков миелина, рецепторные и ферментные белки, участвующие в синтезе вторичных мессенджеров, предшественников нейромедиаторов и других регуляторных соединений, которые могут быть отнесены к нейроспецифическим.

Для оценки состояния гематоэнцефалического барьера целесообразно из множества известных НСБ выбрать наиболее изученные протеины, являющиеся маркерами для различных клеточных структур, определяющих функцию нервной системы – нейронов и астроцитов. Одними из наиболее изученных среди НСБ являются глиофибриллярный кислый протеин GFAP, структурный белок промежуточных филаментов астроцитов, и NSE – гликолитический цитоплазматический фермент нейронов, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в 2-фосфоенолпируват [11,21,26,40].

## Содержание НСБ в биологических жидкостях как критерий оценки проницаемости ГЭБ при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС

НСБ в биологических жидкостях в норме не обнаруживаются и попадают в системный кровоток лишь при нарушении проницаемости ГЭБ. Определение содержания НСБ в сыворотке крови и спинномозговой жидкости сегодня признано одним из наиболее перспективных методов изучения проницаемости ГЭБ [3,4,11,33]. Иммунохимическое изучение антигенного состава ткани мозга позволило описать свыше 120 различных НСБ. Среди них наиболее изученными и адекватно характеризующими собственно мембранные функции ГЭБ сегодня являются NSE и GFAP [20,29,31].

*NSE и GFAP – тканеспецифические и видонеспецифические маркеры нейронов и астроцитов*

По своим физико-химическим свойствам NSE представляет собой одноцепочечный протеин с молекулярной массой 50±4,5 kD с электрофоретической подвижностью в области $\alpha_2$-глобулинов [4,11]. Биологическая



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

роль этого белка в клетках не совсем ясна, хотя упрочняется точка зрения о существовании в нейронах своего собственного специфического гликолитического пути [11,18,30].

При исследовании уровня NSE в различных отделах мозга мыши в онтогенетическом периоде с 1-го дня жизни по 30-й месяц было выявлено его измеряемое количество с первого дня постнатального периода в переднем мозге, стволе и мозжечке. Начиная с 14-го дня уровень NSE быстро нарастал во всех отделах, за исключением переднего мозга, где активность его синтеза немного запаздывала по отношению к другим отделам мозга. В последующем концентрация NSE незначительно линейно увеличивалась практически до 6-месячного возраста, а в период между 6-30 месяцами уровень NSE стабилизировался в мозжечке, гипоталамусе, гиппокампе; наблюдалась тенденция к снижению уровня NSE в подкорковых узлах и коре. В работах M. Cimino с соавт. на основании различной способности синтезировать NSE в различные периоды жизни организма было выделено три класса нейронов. Практически все исследователи отмечают резкое увеличение биосинтеза этого белка, начиная со второй недели жизни животного, что соответствует усиленной дифференцировке нейронов в коре и подкорковых структурах [4,11,13,41]. Эти данные, выполненные на высоком методическом уровне, позволяют рассматривать NSE в качестве относительно высокоспецифического маркера нейронов и проницаемости ГЭБ.

GFAP является мономерной субъединицей глиальных филаментов (нейрофиламентов) дифференцированных астроцитов ЦНС [4,11,20,26]. GFAP представляет собой белок с молекулярным весом, по различным данным, от 40,5 до 54 kD, с изоэлектрической точкой 5,48 – 6,28 [11,26]. Содержание GFAP в эмбриональном мозге человека резко возрастает на поздних сроках развития плода, хотя экспрессия данного белка в мозге эмбриона выявлена уже на 7-8-й неделе беременности (в количестве менее 0,05% по сравнению с мозгом взрослого человека). Иммуногистологически GFAP в этот период времени выявляется в клетках радиальной глии. Помимо астроглии ЦНС, GFAP обнаруживается в большинстве типов периферической глии [4,11,12,26]. Таким образом, GFAP может считаться маркером глиальных клеток [24,32,42].

*Клинико-диагностическое значение исследования NSE и GFAP при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС*

Анализу нейробиохимических маркеров повреждения мозга в оценке проницаемости ГЭБ при различных поражениях нервной системы в последнее время уделяется пристальное внимание. Так, в клинической практике проводится все больше исследований NSE и GFAP в биологических жидкостях. Оба белка расцениваются как маркеры повреждения мозга при инсульте, остановке сердца, травматических повреждениях, после хирургических вмешательств, требующих искусственного кровообращения, в нейроонкологии и т.п.

Хотя исследований корреляции между тяжестью поражения ЦНС и концентрациями НСБ в биологических жидкостях у взрослых пациентов стало проводиться все больше [17,30,37], количество научных работ по определению уровня НСБ у новорожденных с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС и другой патологией продолжает оставаться ограниченным [4,9]. Nagdyman с соавт. [27] провел сравнительный анализ нескольких нейроспецифических антигенов, в т.ч. и NSE, в сыворотке крови у детей с тяжелой перинатальной асфиксией, взятой через 2, 6, 12, и 24 ч после рождения. Статистически значимые различия в содержании NSE по сравнению с контрольной группой наблюдались в пробах, взятых через 12 и 24 ч, в то время как на 6 и 12 ч после рождения различий еще не было. Результаты других исследователей соответствуют этим данным [41]. Berger с соавт. в своем исследовании проводили анализ концентрации NSE в спинномозговой жидкости детей с травматическим повреждением мозга [14]. Авторы отмечают значительное повышение уровня NSE в СМЖ на первый день после травмы. Также был зарегистрирован новый пик концентрации NSE на 63-м ч после травмы, который Berger с соавт. объясняют отсроченной смертью нейронов. Похожие данные были получены и в других клинических исследованиях с использованием экспериментальных моделей повреждения ЦНС [4,16].

A. Elimian [19] с соавт. исследовали уровень NSE в амниотической жидкости, взятой у беременных женщин на 24-32-й неделях гестации. Исследователи подтвердили, что содержание NSE в ней может использоваться в качестве маркера повреждения нейронов и коррелирует с развитием таких расстройств, как внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). При развитии данной патологии средняя концентрация NSE в амниотической жидкости составила 9,5 нг/мл, в то время в группе контроля уровень NSE был 2,0 нг/мл. Авторы сделали вывод, что при повышении уровня NSE выше 6,0 нг/мл риск развития ВЖК и ПВЛ возрастает до 89%.

A. Garcia-Alix [22] с соавт. выявили прямую взаимосвязь концентрации NSE в спинномозговой жидкости у доношенных новорожденных с асфиксией в родах через 12 и 72 ч после рождения и моторных расстройств в возрасте до 1 года. По их данным, уровень NSE на этих сроках прямо коррелирует как с размером повреждения ЦНС, так и с моторными расстройствами в течение 1-го года жизни.

Количество публикаций, посвященных определению уровня GFAP у новорожденных с различной патологией, ограничено. Blennow с соавт. опубликовали серию статей, посвященных содержанию GFAP в спинномозговой жидкости у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ЦНС [15]. Исследователи наблюдали повышение уровня GFAP в СМЖ в первые 24-48 ч после перинатальной асфиксии. Профиль высвобождения при этом был подобен профилю высвобождения GFAP при фокальной ишемии у взрослых. Авторы заключили, что повышение GFAP выше «критического» уровня 659 нг/мл указывает на неблагоприятный прогноз. При сравнительном анализе уровней NSE и GFAP у 22 доношенных новорожденных с перинатальной асфиксией в пробах СМЖ, взятых на 2-3-й день после рождения, наблюдалось значительное (в сравнении с группой контроля) повышение уровня обоих НСБ: для NSE значения составили 10,9 (4,6-460) нг/мл в группе с перинатальной асфиксией и 5,8 (3,0-8,2) нг/мл в контрольной группе, для GFAP – 1428 (427-49706) нг/мл и 538 (458-1051) нг/мл соответственно. Авторами отмечено, что у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС уровень NSE и GFAP в СМЖ выше, чем уровень этих же протеинов у взрослых с инсультом. Это может быть объяснено тем, что у новорожденных патологический процесс носит глобальный, а не фокальный характер.

Таким образом, возможности использования НСБ (в частности, GFAP и NSE) в качестве маркеров состояния ГЭБ широко используются в современных клинических исследованиях различных заболеваний и патологических состояний, в т.ч. и в изучении гипоксически-ишемических поражений ЦНС. Однако в большинстве исследований изучаются только аспекты острого периода развития нарушения мозгового кровообращения и сопутствующей ему гипоксии и ишемии нервной ткани. Вместе с тем, в относительно отдалённом периоде патологического процесса функциональное состояние ГЭБ изучено недостаточно, не до конца изученными остаются причины, приводящие к хроническому течению нейродегенеративного процесса, являющегося определяющим моментом для течения и исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Очевидно, что при долговременных клинических исследованиях возникают ограничения, обусловленные частотой взятия проб крови и ликвора у детей с ГИППГМ. Поэтому важной задачей представляется исследование данной патологии на адекватных экспериментальных моделях [4]. Кроме этого, обычно исследования ограничиваются сроками в 5-10 суток с момента гипоксически-ишемического повреждения. Данные о динамике высвобождения НСБ в течение более длительного периода весьма немногочисленны [4,9,11,12]. Также лишь небольшая часть исследователей проводит анализ содержания нескольких нейроспецифических белков [3,12]. Но, по мнению ряда исследователей, точно оценить тяжесть процесса и спрогнозировать исход путем анализа одного антигена не представляется возможным, так как перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – это комплексный процесс, который затрагивает все клеточные структуры мозга, и методически обосновано делать выводы на основе сопоставления показателей содержания в крови как нейрональных, так и глиальных нейробиохимических маркеров [3,4,11,12].

Такие исследования были предприняты в прошлом десятилетии. Был выполнен количественный иммунохимический анализ NSE и GFAP как критериев проницаемости ГЭБ в динамике гипоксически-ишемического перинатального поражения головного мозга в клинике и эксперименте. Иммунохимический мониторинг NSE и GFAP в сыворотке крови детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС различной степени тяжести в течение 24 недель постнатального развития выявил феномен устойчивого (в течение 6 месяцев, то есть до конца исследования) и достоверного повышения в сыворотке крови уровня обоих НСБ с наличием двух пиков – на 1-й неделе и в конце 1-го месяца жизни. Также было установлено, что концентрации NSE в образцах сыворотки крови детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) существенно (в 3-8 раз) превышают таковые у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ), что может быть использовано при оценке особенностей патологических изменений в ткани мозга при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. В ходе работы была подтверждена связь концентраций NSE и GFAP в сыворотке крови и ликворе с тяжестью поражения ЦНС, а также с процессами нейродегенерации после перинатального гипоксичеси-ишемического поражения ЦНС. Таким образом, доказано, что динамический иммуноферментный анализ GFAP и NSE может быть рекомендован для объективной оценки резистентности ГЭБ в постнатальном периоде у детей, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Увеличение концентрации данных НСБ в сыворотке крови свидетельствует о повышении проницаемости ГЭБ гипоксически-ишемического генеза [3,4,9,12].

Вполне закономерна обратная зависимость уровня содержания NSE и GFAP в сыворотке крови от тяжести состояния после перенесенной перинатальной ишемии, характеризуемой при помощи шкалы Апгар. У детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС с наиболее низкой оценкой по шкале Апгар уровень NSE и GFAP остается наиболее высоким. При этом на 1-й неделе после ишемии уровень NSE у детей с оценкой по шкале Апгар 1-6 баллов существенно превосходит таковой у детей с оценкой по шкале Апгар 7-9 баллов. Вместе с тем уровень GFAP в обеих группах существенно не различался, поэтому авторы делают вывод о том, что повышение содержания NSE может свидетельствовать в пользу наличия процессов массивной очаговой некротической нейродегенерации, преобладающих в течение первых 5-7 суток после тяжелой ишемии.

Согласно классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

[8] следствием перенесенной в перинатальном периоде ишемии могут являться внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярные лейкомаляции (ПВЛ), верифицируемые при нейросонографии. В ходе исследований показано, что у детей с ВЖК концентрация обоих НСБ в сыворотке крови выше, чем при ПВЛ. Возможно, что при геморрагической деструкции ткани мозга повреждение и гибель клеток в очаге кровоизлияния происходит значительно раньше и носит необратимый характер в отличие от ишемического инсульта, где деструктивные процессы развиваются гораздо медленнее, и при восстановлении кровотока часть клеток продолжает оставаться жизнеспособной. Кроме того, развитие интракраниальных кровоизлияний происходит, как правило, вследствие выраженной гиперперфузии церебральных сосудов на фоне срыва ауторегуляции мозгового кровотока [3,4], что также способствует высвобождению НСБ в системный кровоток. Отсроченное повышение концентрации после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС (NSE – на 4-й неделе, а GFAP – на 3-й неделе) может указывать на возможное вторичное повреждение клеточных структур мозга и нарушение проницаемости ГЭБ, обусловленное включением аутоиммунных механизмов [3,4,12].

В большинстве зарубежных исследований оценивалось состояние ГЭБ для НСБ только в течение нескольких первых суток жизни [15,22]. В меньшем количестве научных исследований была изучена динамика проницаемости ГЭБ при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС одновременно для нескольких НСБ и/или в отдаленном периоде патологического процесса (через 1 месяц и более после гипоксически-ишемического поражения ЦНС). Это позволило охарактеризовать динамику дегенеративного процесса, а также детали патологических изменений и в глиальном и в нейрональном компонентах ткани мозга [4,9,12]. В качестве субстрата для оценки концентрации НСБ может служить не только сыворотка крови, но и другие биологические жидкости, например, спинномозговая жидкость [1,22]. Однако клинические данные изменения содержания НСБ при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС в ликворе оценивались преимущественно в первые несколько суток жизни. Кроме того, нет клинических данных о результатах сопоставления содержания НСБ в ликворе с уровнем НСБ в сыворотке крови. Это связано с техническими и этическими проблемами получения биологических материалов: с этих точек зрения невозможно брать образцы крови и спинномозговой жидкости у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС для выполнения анализа содержания НСБ с достаточной периодичностью (когда это не обусловлено необходимостью). Также применение интенсивной медикаментозной терапии затрудняет интерпретацию полученных результатов. В условиях эксперимента, где перечисленные факторы минимизированы, были получены интересные данные о динамике концентрации ряда НСБ в сыворотке крови и спинномозговой жидкости в течение длительного периода после перинатального гипоксичеси-ишемического поражения ЦНС [4,11,12].

Исходя из этого, анализ различных маркеров ГЭБ (НСБ), отражающих как состояние ГЭБ, так и степень ишемического повреждения нейронов, бесспорно, имеет важное значение для понимания патогенеза, в частности – выяснения роли нарушения проницаемости ГЭБ для НСБ в хронизации нейродегенеративного процесса после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [6,11,23,25].

Таким образом, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – это процесс, который не ограничивается первыми месяцами жизни: перенесшие его дети в дальнейшем могут иметь заметные неврологические нарушения и структурные нарушения в ЦНС, выявляемые методами нейровизуализации. Считается, что определенную роль при этом может играть развитие аутоиммунных процессов вследствие элиминации НСБ в системный кровоток и спинномозговую жидкость. В свою очередь, выход нейроспецифических антигенов из ткани мозга в кровь обусловлен нарушением проницаемости ГЭБ для крупномолекулярных соединений, к каковым относятся белки.

## Заключение

Приведенные в обзоре данные клинических и экспериментальных исследований доказывают, что иммуноферментный анализ НСБ в системном кровотоке позволяет выявить нарушение проницаемости ГЭБ и хронически протекающий процесс нейродегенерации у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, а также прогнозировать его тяжесть и исход. Также это дает основания связать хронизацию нейродегенеративных процессов в мембранах нейронов и астроцитов при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС с выходом НСБ в системный кровоток, что может сопровождаться образованием антител к ним и последующим развитием аутоиммунных процессов в ЦНС. Повторные повышения концентраций NSE и GFAP, по-видимому, обусловлены особенностями аутосенсибилизации организма и аутоиммунным повреждением нервных клеток, в том числе астроцитов, формирующих ГЭБ. Проведение исследования концентрации НСБ в сыворотке крови может быть целесообразным для оценки резистентности ГЭБ, определения степени тяжести поражения ЦНС и прогноза течения заболевания у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, что может найти применение при разработке новых подходов к профилактике, терапии и реабилитации.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

## Литература:


1. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия. 1996; 470 с.
2. Блинов Д.В. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 2: 5-12.
3. Блинов Д.В. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33
4. Блинов Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС (клинико-экспериментальное исследование). Дисс. …канд. мед. наук. М. 2004; 153 с.
5. Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2 (4): 12-22.
6. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. М. 1983; 480 с.
7. Гурина О.И., Дмитриева Т.Б., Лебедев С.В., Блинов Д.В., Рябухин И.А., Петров С.В., Семенова А.В., Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Чехонин В.П. Глава в книге: Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б. Моноклональные антитела к нейроспецифическим белкам. М. 2007; 344 с.
8. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации. М. 2005; 40 с.
9. Мухтарова С.Н. Медицинские Новости Грузии. 2010; 4 (181): 49-54.
10. Приказ Минздравсоцразвития России № 1687н от 27 декабря 2011 г.
11. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М. 2000; 416 с.
12. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Блинов Д.В., Гурина О.И., Семенова А.В., Лазаренко И.П., Петров С.В., Рябухин И.А., Рогаткин С.О., Володин Н.Н. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3 (2) 50-56.
13. Якунин Ю.А., Перминов В.С. Рос. Вест. перинат. и пед. 1993; 38 (2): 20-24.
14. Berger R., Pierce M., Wisnievski S., Adelson P., Clark R., Ruppel R., Kochanek P. Pediatrics. 2002; 109 (2): 34-38.
15. Blennow M., Savman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. Acta Paediatr. 2001; 90: 1171-1175.
16. Clark R., Kochalek P., Adelson P. J. Pediatr. 2000; 137: 197-204.
17. Di Domenico F., Coccia R., Butterfield D.A., Perluigi M. Biochimica Et Biophysica Acta. 2011; 1814 (12): 1785-1795.
18. Einav S., Kaufman N., Algur N., Kark J.D. J Am Coll Cardiol. 2012; 60 (4): 304-311.
19. Elimian A., Figueroa R., Verma U., Visintainer P., Sehgal P, Tejani N. Obst. Gynecol. 1998; 92 (1): 546-55.
20. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Neurochem. Res. 2000; 9-10: 1439-1451.
21. Ennen C.S., Huisman T.A., Savage W.J., Northington F.J., Jennings J.M., Everett A.D., Graham E.M. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205 (3): 251-257.
22. Garcia-Alix A., Cabanas F., Pellicer A., Hernanz A., Stiris T.A., Quero J. Pediatrics. 1994; 93: 234-240.
23. Greishen G. Biol. Neonate. 1992; 62: 243-247.
24. Kamphuis W., Mamber C., Moeton M., Kooijman L., Sluijs J.A., Jansen A.H., Verveer M., de Groot L.R., Smith V.D., Rangarajan S., Rodríguez J.J., Orre M., Hol E.M. PLoS One. 2012; 7 (8): e42823.
25. Levene M. Biol Neonate. 1992; 62: 248-251.
26. Middeldorp J., Hol E.M. Prog Neurobiol. 2011; 93 (3): 421-443.
27. Nagdyman N., Kömen W., Ko H., Muller C., Obladen M. Pediatric Research. 2001; 49 (4): 133-139.
28. Ngankam L., Kazantseva N.V., Gerasimova M.M. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2011; 111 (7): 61-65.
29. Oh S.H., Lee J.G., Na S.J., Park J.H., Choi Y.C., Kim W.J. Arch. Neurol. 2003; 60 (1): 37-41.
30. Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T. Psychiatry Res. 2010; 177 (1-2): 97-100.
31. Paulus W. Acta Neuropathol. 2009; 118 (5): 603-604.
32. Rai A., Maurya S.K., Sharma R., Ali S. Toxicol Mech Methods. 2012; DOI: 10.3109/15376516.2012.721809.
33. Ramaswamy V., Horton J., Vandermeer B., Buscemi N., Miller S., Yager J. Pediatr Neurol. 2009; 40 (3): 215-226.
34. Schiff L., Hadker N., Weiser S., Rausch C. Mol Diagn Ther. 2012; 16 (2): 79-92.
35. Sehba F.A., Hou J., Pluta R.M., Zhang J.H. Prog Neurobiol. 2012; 97 (1): 14-37.
36. Sehba F.A., Pluta R.M., Zhang J.H. Mol Neurobiol. 2011; 43 (1): 27-40.
37. Shinozaki K., Oda S., Sadahiro T., Nakamura M., Abe R., Nakada T.A., Nomura F., Nakanishi K., Kitamura N., Hirasawa H. Resuscitation. 2009; 80 (8): 870-875.
38. Siegel G., Schratt G. Identification of novel microRNA regulatory proteins in neurons using RNAi-based screening. 2012. http://www.sfn.org/siteobjects/published/3Schratt.pdf. Дата обращения: 13.02.2012.
39. Steinacker P., Aitken A., Otto M. Semin Cell Dev Biol. 2011; 22 (7): 696-704.
40. Streitbürger D.P., Arelin K., Kratzsch J., Thiery .J, Steiner J., Villringer A., Mueller K., Schroeter M.L. PLoS One. 2012; 7(8): e43284.
41. Thomberg E., Thiringer K., Hagberg H., Kjellmer I. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. 1995; 72: 39-42.
42. van den Berge S.A., Middeldorp J., Zhang C.E., Curtis M.A., Leonard B.W., Mastroeni D., Voorn P., van de Berg W.D., Huitinga I., Hol E.M. Aging Cell. 2010; 9 (3): 313-326.
43. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. Saunders Elsevier. 2008; p. 1120.


## References:


1. Ashmarin I.P., Stukalov P.V. *Neirokhimiya*. 1996; 470 s.
2. Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2011; 2: 5-12.
3. Blinov D.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2011; 2: 28-33
4. Blinov D.V. Enzyme immunoassay of neuron-specific antigens in evaluation of blood-brain-barrier permeability in perinatal hypoxic-ischemic lesion of CNS (clinical and experimental study). PhD Thesis. [*Immunofermentnyi analiz neirospetsificheskikh antigenov v otsenke pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era pri perinatal'nom gipoksicheski-ishemicheskom porazhenii TsNS (kliniko-eksperimental'noe issledovanie) Diss. …kand. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2004; 153 s.
5. Blinov D.V., Sandukovskaya S.I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010; 2 (4): 12-22.
6. Bredberi M. The concept of blood-brain barrier [*Kontseptsiya gematoentsefalicheskogo bar'era (in Russian)*]. Moscow. 1983; 480 s.
7. Gurina O.I., Dmitrieva T.B., Lebedev S.V., Blinov D.V., Ryabukhin I.A., Petrov S.V., Semenova A.V., Rogatkin S.O., Volodin N.N., Chekhonin V.P. Chapter in the book: Chekhonin V.P., Gurina O.I., Dmitrieva T.B. Monoclonal antibodies to proteins neurospecific [*Monoklonal'nye antitela k neirospetsificheskim belkam (in Russian)*]. Moscow. 2007; 344 s.
8. Classification of the effects of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Guidelines [*Klassifikatsiya posledstvii perinatal'nykh porazhenii nervnoi sistemy u novorozhdennykh. Metodicheskie rekomendatsii*]. Moscow. 2005; 40 s.
9. Mukhtarova S.N. *Meditsinskie Novosti Gruzii*. 2010; 4 (181): 49-54.
10. Order of the Health Ministry of Russia № 1687n from December 27, 2011




Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

[*Prikaz Minzdravsotsrazvitiya Rossii № 1687n ot 27 dekabrya 2011 g. (in Russian)*]
11. Chekhonin V.P., Dmitrieva T.B., Zhirkov Yu.A. Immunochemical analysis of antigens neurospecifical [*Immunokhimicheskii analiz neirospetsificheskikh antigenov (in Russian)*]. Moscow. 2000; 416 s.
12. Chekhonin V.P., Lebedev S.V., Blinov D.V., Gurina O.I., Semenova A.V., Lazarenko I.P., Petrov S.V., Ryabukhin I.A., Rogatkin S.O., Volodin N.N. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2004; 3 (2) 50-56.
13. Yakunin Yu.A., Perminov V.S. *Ros. Vest. perinat. i ped*. 1993; 38 (2): 20-24.
14. Berger R., Pierce M., Wisnievski S., Adelson P., Clark R., Ruppel R., Kochanek P. *Pediatrics*. 2002; 109 (2): 34-38.
15. Blennow M., Savman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. *Acta Paediatr*. 2001; 90: 1171-1175.
16. Clark R., Kochalek P., Adelson P. J. *Pediatr*. 2000; 137: 197-204.
17. Di Domenico F., Coccia R., Butterfield D.A., Perluigi M. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 2011; 1814 (12): 1785-1795.
18. Einav S., Kaufman N., Algur N., Kark J.D. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (4): 304-311.
19. Elimian A., Figueroa R., Verma U., Visintainer P., Sehgal P, Tejani N. *Obst. Gynecol*. 1998; 92 (1): 546-55.
20. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. *Neurochem*. Res. 2000; 9-10: 1439-1451.
21. Ennen C.S., Huisman T.A., Savage W.J., Northington F.J., Jennings J.M., Everett A.D., Graham E.M. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205 (3): 251-257.
22. Garcia-Alix A., Cabanas F., Pellicer A., Hernanz A., Stiris T.A., Quero J. Pediatrics. 1994; 93: 234-240.
23. Greishen G. Biol. *Neonate*. 1992; 62: 243-247.
24. Kamphuis W., Mamber C., Moeton M., Kooijman L., Sluijs J.A., Jansen A.H., Verveer M., de Groot L.R., Smith V.D., Rangarajan S., Rodríguez J.J., Orre M., Hol E.M. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e42823.
25. Levene M. *Biol Neonate*. 1992; 62: 248-251.
26. Middeldorp J., Hol E.M. *Prog Neurobiol*. 2011; 93 (3): 421-443.
27. Nagdyman N., Kömen W., Ko H., Muller C., Obladen M. *Pediatric Research*. 2001; 49 (4): 133-139.
28. Ngankam L., Kazantseva N.V., Gerasimova M.M. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011; 111 (7): 61-65.
29. Oh S.H., Lee J.G., Na S.J., Park J.H., Choi Y.C., Kim W.J. *Arch. Neurol*. 2003; 60 (1): 37-41.
30. Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T. *Psychiatry Res*. 2010; 177 (1-2): 97-100.
31. Paulus W. *Acta Neuropathol*. 2009; 118 (5): 603-604.
32. Rai A., Maurya S.K., Sharma R., Ali S. *Toxicol Mech Methods*. 2012; DOI: 10.3109/15376516.2012.721809.
33. Ramaswamy V., Horton J., Vandermeer B., Buscemi N., Miller S., Yager J. *Pediatr Neurol*. 2009; 40 (3): 215-226.
34. Schiff L., Hadker N., Weiser S., Rausch C. *Mol Diagn Ther*. 2012; 16 (2): 79-92.
35. Sehba F.A., Hou J., Pluta R.M., Zhang J.H. *Prog Neurobiol*. 2012; 97 (1): 14-37.
36. Sehba F.A., Pluta R.M., Zhang J.H. *Mol Neurobiol*. 2011; 43 (1): 27-40.
37. Shinozaki K., Oda S., Sadahiro T., Nakamura M., Abe R., Nakada T.A., Nomura F., Nakanishi K., Kitamura N., Hirasawa H. *Resuscitation*. 2009; 80 (8): 870-875.
38. Siegel G., Schratt G. Identification of novel microRNA regulatory proteins in neurons using RNAi-based screening. 2012. http://www.sfn.org/siteobjects/published/3Schratt.pdf. Accessed: 13.02.2012.
39. Steinacker P., Aitken A., Otto M. *Semin Cell Dev Biol*. 2011; 22 (7): 696-704.
40. Streitbürger D.P., Arelin K., Kratzsch J., Thiery .J, Steiner J., Villringer A., Mueller K., Schroeter M.L. *PLoS One*. 2012; 7(8): e43284.
41. Thomberg E., Thiringer K., Hagberg H., Kjellmer I. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal*. 1995; 72: 39-42.
42. van den Berge S.A., Middeldorp J., Zhang C.E., Curtis M.A., Leonard B.W., Mastroeni D., Voorn P., van de Berg W.D., Huitinga I., Hol E.M. *Aging Cell*. 2010; 9 (3): 313-326.
43. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. Saunders Elsevier. 2008; p. 1120.

**Сведения об авторе**

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова». Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

**About the author:**

Blinov Dmitry Vladislavovich – PhD, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Address: ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.