

УДК 616.831–053.31

## ПОИСК БИОМАРКЕРОВ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Ю.В. ВЕТЧИНКИНА\*, А.П. СКОРОМЕЦ\*\*

\*ГУЗ РК «Поликлиника», г. Сыктывкар

\*\*ГОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

[vetcamp@inbox.ru](mailto:vetcamp@inbox.ru)

Освещено современное состояние проблемы диагностики церебральных гипоксий у новорожденных. На сегодняшний день неонатологу предоставлен широкий выбор методов исследований головного мозга, но не все они дают возможность на 100% диагностировать повреждение мозга. В поисках новых биомаркеров церебральной ишемии авторами выявлен чувствительный тест по определению уровня аутоантител к белку S100 и NMDA-рецепторам у родившихся в асфиксии новорожденных.

**Ключевые слова:** церебральная гипоксия, диагностика, биомаркеры ишемии мозга

## YU.V.VETCHINKINA, A.P.SKOROMETS. CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF DIAGNOSTICS OF CEREBRAL HYPOXIA IN NEWBORNS

The current state of the problem of diagnostics of cerebral hypoxia in newborns is given. Today a neonathologist has a wide choice of methods of brain research, but not all of them give the chance to diagnose brain damage by 100%. In search of new biomarkers of cerebral ischemia the authors revealed the sensitive test for detecting the level of autoantibodies to protein S100 and NMDA-receptors in newborns born in asphyxia.

**Key words:** cerebral hypoxia, diagnostics, biomarkers of brain ischemia

### Современные подходы диагностики церебральной гипоксии

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга в перинатальном периоде представляет собой важную медико-социальную проблему, которая оказывает существенное влияние на многие индивидуальные особенности физической и интеллектуальной сфер развивающегося организма. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) в детском возрасте является одной из причин, обуславливающих высокую инвалидизацию детей и значительную смертность. По данным ВОЗ [1], до 65-80% патологии ЦНС связано с перинатальным поражением нервной системы. Эти заболевания в 35-40% случаев приводят к инвалидизации и дезадаптации детей в старшем возрасте. Если не предпринимать эффективных мер профилактики и не внедрять новые методы диагностики и лечения, то большинство детей с заболеваниями нервной системы не смогут жить полноценной жизнью [2].

Еще несколько лет назад считалось, что ведущими причинами поражения мозга у детей являются острая гипоксия и родовая травма. В последние годы широко распространилось представление

о том, что доминирующее значение в патологии плода и новорожденного имеет не столько острое воздействие на головной мозг в процессе родов, сколько предшествующее внутриутробное изменение структур мозга созревающего плода под влиянием многочисленных неблагоприятных факторов. Асфиксия продолжительностью более 10 мин. чаще возникает на неполноценной метаболической и морфофункциональной основе мозга, который пострадал на ранних этапах онтогенеза [3]. Гипоксическое поражение головного мозга у новорожденных является полиэтиологическим заболеванием и требует тщательного подхода к диагностике и профилактике у детей неврологических заболеваний.

На сегодняшний день диагностика перинатальных гипоксий базируется на целом арсенале подходов и методов: изучении акушерского и гинекологического анамнеза у матери, наблюдениях за течением беременности и родов, неврологическом обследовании новорожденного, оценке метаболических показателей и оценке по шкале Апгар различных дополнительных методов (нейросонография, доплерография) и видов томографии (компьютерная, магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная). Из нейрофизиологических методов ис-

пользуются: электроэнцефалография, полиграфия, вызванные потенциалы, различные виды электромиографии, а также диагностические пункции (люмбальная, субокципитальная) [1].

Важную роль играет состояние здоровья матери, на фоне которого произошла беременность. Многие соматические и неврологические заболевания, вредные привычки, количественное и качественное недоедание, тяжелый токсикоз беременных, перенашиваемость ведут к формированию внутриутробной гипоксии. Также большое значение имеет степень выраженности этих заболеваний, их длительность и сочетание с теми или иными сопутствующими состояниями или заболеваниями [4].

**Шкала Апгар.** В 1950 г. американская акушерка Виржиния Апгар предложила шкалу для клинической оценки состояния новорожденного через 1 и 5 мин. после рождения. Шкала позволяет оценивать состояние новорожденного в числовом значении от 0 до 10 баллов. Здоровые новорожденные имеют оценку по шкале Апгар 7 – 10 баллов. На сегодняшний день общепринято, что оценка по шкале Апгар не может быть единственным критерием асфиксии. При этом низкая оценка по шкале Апгар через 1 мин. после рождения не всегда синоним асфиксии, так как ее могут иметь дети, родившиеся в состоянии кардиореспираторной депрессии. Кардиореспираторная депрессия при рождении – синдром, характеризующийся наличием при рождении и в первые минуты жизни угнетением основных жизненных функций, включая брадикардию, неэффективное дыхание (гиповентиляция), пониженный мышечный тонус, угнетение ЦНС, но при отсутствии в крови гиперкапнии, нередко и гипоксемии. При оценке по Апгар через 1 мин. такие дети имеют 4–6 баллов, но через 5 мин. – 7 баллов и выше.

В Международной классификации болезней десятого пересмотра оценка по шкале Апгар как диагностический критерий асфиксии отсутствует, а критериями тяжелой асфиксии при рождении являются: глубокий метаболический или смешанный ацидоз (рН менее 7,0) в крови пуповинной артерии; персистенция оценки по шкале Апгар 0 – 3 балла более 5 минут; доказанные полиорганные поражения сердечно-сосудистой системы, легких, почек, ЖКТ, крови, т.е. полиорганный недостаток. Следовательно, динамическая оценка по шкале Апгар является больше ценным показателем для объективизации состояния ребенка при рождении и верификации эффективности медицинских мероприятий сразу после рождения. Шкала не является прогностически достоверной в определении последствий гипоксических поражений мозга у новорожденного [1].

**Ультразвуковые методы диагностики.** Сегодня эти методы используются в основном как скрининговый метод. С его помощью выделяются дети, которым необходимо более детальное обследование с использованием магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, протонно-спектроскопического исследования. Рядом преимуществ обладает нейросонография (НСГ). Этот метод высоко информативен, доступен, относительно невысока цена оборудования. Вместе с

тем, полученная этим методом информация о конвексимальных отделах головного мозга и структурах задней черепной ямки все же недостаточно объективна. Это снижает диагностическую ценность НСГ. Кроме того, НСГ не позволяет диагностировать очень мелкие фокальные некрозы, явления диффузного глиоза и потери миелина [5].

**Доплерография.** В диагностике гипоксии мозга этот метод также имеет невысокую диагностическую и прогностическую значимость. Он отражает мозговой кровоток в определенный промежуток времени, учитывая фазовые колебания кровотока после родов и эпизода гипоксии. Показатели доплерографии не отражают реальную динамику мозгового кровообращения и могут быть просто случайными. Диагностическая значимость доплерографии повышается при наличии у ребенка окклюзионных процессов и мальформации сосудов, так как вследствие ригидности снижение кровотока более стабильно [1].

Наиболее точными методами диагностики ишемии являются: *магнитно-резонансная, аксиальная, позитронно-эмиссионная компьютерная томография, околоинфракрасная спектроскопия, магнитно-резонансная спектроскопия.* Прогностическая ценность перечисленных методов составляет около 90%. Но чтобы использовать эти методы, необходима полная обездвиженность пациента. При проведении исследования у новорожденных зачастую проводится медикаментозная седация [1]. Это требует дополнительной подготовки ребенка, присутствия анестезиолога-реаниматолога, возрастает риск аллергических реакций, остановки дыхания. На сегодняшний день экономические возможности государства не позволяют провести 100%-ный охват новорожденных этими методами диагностики в связи с высокой стоимостью оборудования и невозможностью оснастить ими все родильные дома.

**Нейрофизиологические методы обследования.** По данным некоторых авторов, в диагностике гипоксии–ишемии прогностическая значимость электроэнцефалографии составляет 93% [6]. При прогнозировании перинатальной асфиксии высокая ценность методов исследования вызванных потенциалов: зрительных [7] и соматосенсорных составляет около 100%.

**Биохимическая диагностика гипоксических поражений головного мозга.** Она основывается на исследовании кислотно-основного состояния. Наряду со снижением уровня рН и нарастания дефицита оснований значительную, а возможно, и ведущую роль для функций головного мозга играет парциальное давление углекислого газа (рСО<sub>2</sub>).

### Поиск новых биохимических маркеров

Для лабораторной диагностики ишемии головного мозга особое внимание уделяется поиску новых биохимических маркеров. Проведены клинические испытания ряда молекулярных и иммунохимических лабораторных тестов. Прошли испытания тесты на определение белка S-100 (S-100B), нейронспецифической энolahзы, глиального фибрилл-

лярного кислого белка (GFAP), натрийуретического пептида мозга (BNP), D-димера, матриксной металлопротеиназы (MMP-9), моноцитарного хемотаксического белка. Среди всего спектра исследованных диагностикумов только тест PLAC (diaDexis, Inc., South San Francisco, CA, USA), основанный на определении липопротеин-ассоциированной фосфолипиды A2 (Lp-PLA2), получил разрешение FDA (US Food and Drug Administration) для определения риска развития ишемической болезни сердца у взрослых и инсульта в долгосрочном периоде (при повышенных концентрациях PLAC риск инсульта в течение нескольких лет увеличивается в два раза) [8].

Нейротрофическими свойствами обладают структурные белки. S100 является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. Впервые определение белка S100 как маркера церебральной ишемии пришлось на 80-е гг. XX столетия. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов, связанные с определением количества белка S100 и антител к нему при церебральной ишемии, доказывают возможность использовать его как маркер и прогностический критерий повреждения ткани мозга [9]. Выявляется достоверная корреляционная связь между тяжестью поражения мозга и высоким титром белка S100 в сыворотке крови у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС [9], у пациентов с черепно-мозговой травмой [10], ишемическим инсультом [11] и эпилепсией [12]. Существенным ограничением использования белка S100β и аутоантител к нему является его неспецифичность для ишемии. Такие же закономерности в изменениях этого биомаркера наблюдались при эпилепсии, рассеянном склерозе, травмах и опухолях нервной системы [13].

В последние годы большое внимание уделяется определению аутоантител к глутаматным рецепторам как маркерам церебральной ишемии. N-метил-D-аспартат (NMDA-рецепторы) — основные возбуждающие нейрорецепторы, которые регулируют электрическую активность нейронов. Данные рецепторы выявляются на поверхности эпителия микрососудов, формирующих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и участвуют в регуляции функции микрососудов. Дегенерация NMDA-рецепторов, наблюдаемая в результате процессов нейротоксичности, которые лежат в основе ишемического повреждения мозга, позволяет судить о степени поражения церебральных сосудов. Уже на начальных этапах развития ишемии эмболические процессы в мелких мозговых сосудах активируют сериновые протеазы, которые «режут» мембранные «петли» NMDA-рецепторов, расположенные на поверхности синаптической мембраны. Образовавшиеся пептидные фрагменты рецептора (NR2-пептид) попадают в кровоток через поврежденный гематоэнцефалический барьер и вызывают реакцию иммунной системы с образованием специфических NR2-антител [14]. На основе проведенных молекулярных исследований было предложено использовать NR2-пептид и NR2-антитела в качестве

маркеров инсульта и ТИА у взрослых пациентов. Диагностическое значение NR2-антител при ишемическом инсульте с объемом ишемии 5–70 см<sup>3</sup> приближается к 95,9 %, а при транзиторной ишемической атаке — к 98 % [8]. В детской практике данный метод исследования пока не использовался. Но ведется работа по выявлению зависимости тяжести состояния новорожденного ребенка и уровня антител к NMDA-рецепторам. Учитывая высокую прогностическую значимость данного метода диагностики у взрослых, можно предположить о перспективности этого теста и у родившихся в асфиксии новорожденных.

### Материалы и методы

В настоящее время на базе неонатального центра Детской городской больницы №1 в Санкт-Петербурге и родильного дома при Кардиологическом диспансере в Сыктывкаре нами закончено исследование по изучению биологических маркеров поражения мозга у детей, родившихся в асфиксии [15]. Целью исследования являлось уточнение клинических критериев тяжести острой фазы постгипоксической энцефалопатии, в том числе с определением уровня антител к нейроспецифическим антигенам: антител к NMDA-рецепторам и белку S100 у доношенных новорожденных, родившихся в асфиксии.

**Определение биомаркеров.** Для определения биологических маркеров ишемии мозга у всех новорожденных детей из контрольной и основной групп проводили однократный забор венозной крови в количестве 1 мл из пупочного катетера или локтевой вены. Без дополнительных инвазивных вмешательств кровь для исследования бралась одновременно со взятием крови для ежедневных биохимических анализов. Сыворотку подвергали заморозке в условиях бытовой холодильной камеры. Лабораторные исследования определения антител к NMDA-рецепторам и белку S100 проводились в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова (лаборатория при академической группе акад. РАМН А.А. Скоромца) с использованием диагностических наборов проф. С.А. Дамбиновой. Они включили тесты для определения NR2-антител в крови пациента (Gold Dot NR2 Antibody test, CIS Biotech, Inc., Атланта, США) и лицензированные тест-системы для определения антител к белку S100 компании «Герофарм».

**Характеристика новорожденных контрольной группы.** Контрольную группу составили 25 здоровых доношенных новорожденных. Гестационный возраст составил 38–40 недель. По шкале Апгар при рождении дети имели 8 – 9 баллов, вес более 3 кг. Нахождение в стационаре было обусловлено наличием не связанной с поражением головного мозга патологии или наличием гипоксических состояний (пупочные грыжи, кисты яичников, затянувшаяся физиологическая желтуха). Акушерско-гинекологический и соматический анамнез матерей не отягощен патологией. Количество самостоятельных родов, прошедших без осложнений, составило 80%. Плановые операции кесарева се-

чения составили 20%. По половому составу контрольная группа была представлена 13 девочками и 12 мальчиками. Состояние с рождения и в раннем неонатальном периоде соответствовало возрастным нормам. Детям проводился также полный набор диагностических манипуляций, используемый для новорожденных основной группы.

**Характеристика новорожденных основной группы.** В основную группу были включены 47 новорожденных в возрасте от 0 до 1 месяца, родившиеся в состоянии асфиксии. По половому составу группу представляли 27 девочек (57%) и 20 мальчиков (43%). Новорожденные находились в условиях стационара с диагнозом «Церебральная гипоксия» различной степени тяжести. Гестационный возраст детей варьировал от 37 до 40 недель. Критериями исключения из исследования были: грубые пороки развития, недошенность, билирубиновые энцефалопатии, наследственные заболевания, метаболические и токсические поражения головного мозга.

Новорожденным проводился соматический и неврологический осмотр. По историям болезни фиксировались паспортные данные и в формализованном виде – ключевые моменты анамнеза, истории беременности и родов (всего 57 показателей по каждому пациенту). В дальнейшем производился забор венозной крови в количестве 1 мл, центрифугирование, замораживание сыворотки и лабораторная обработка всего массива. Для каждого ребенка определялись показатели титра аутоантител к NMDA- рецепторам. Далее детально изучались взаимосвязи между показателями.

### Результаты исследований

**Показатели в основной группе.** По степени тяжести асфиксии данные распределились следующим образом: тяжелая степень – у 45% обследуемых; средняя степень – у 21%; 34% новорожденных имели легкую степень асфиксии. Дыхательная недостаточность (ДН) отмечалась у 33 новорожденных (69%). ДН первой степени выявлена в пяти наблюдениях (10 %); ДН второй – также у пяти пациентов (10%); ДН третьей степени была у 23 новорожденных (49%). В 23-х наблюдениях выявлена аспирация околоплодных вод (49%), у шести пациентов определено наличие отека лёгких (13%).

Неврологические изменения в раннем неонатальном периоде представлены следующим образом: спонтанный генерализованный тремор отмечен у четверых младенцев (9%), захождение швов черепа у одного пациента (2%), расхождение швов – у четырех младенцев (9%), что составило 9 % наблюдений. Повышение мышечного тонуса определено у двух пациентов (4%), мышечная гипотония – у 44 пациентов (94%), в том числе тяжелая гипотония, или поза лягушки (43%). Угнетение рефлексов новорожденных отмечено в 38 наблюдениях (81%), снижение сухожильных и периостальных рефлексов – у 41 пациента (87 %) от общего числа младенцев, судороги наблюдались у трёх новорожденных (6%), трое новорожденных были в состоянии комы (6%). Менингеальные симптомы не выявлялись (рис.1).

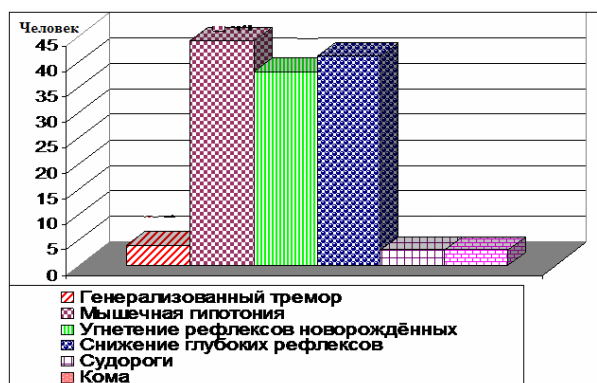


Рис.1. Распределение неврологических проявлений в раннем неонатальном периоде.

В позднем неонатальном периоде (с 8 по 28 день жизни) динамика неврологических нарушений была представлена следующим образом: из трех детей, находившихся в состоянии комы, у двоих отмечалась положительная динамика в виде восстановления сознания; один ребенок продолжал находиться в состоянии комы (2%), судороги и спонтанный генерализованный тремор не определялись; мышечная гипотония представлена у 31 (67%) новорожденного, в том числе тяжелая, или поза лягушки (10%); снижение сухожильных и периостальных рефлексов в динамике представлено у 27 (59%) детей; угнетение рефлексов новорожденных определено у 25 детей (55%) (рис.2).



Рис.2. Распределение неврологических проявлений в позднем неонатальном периоде.

При рождении рН крови новорожденных был в пределах от 6,76 до 7,40, составив в среднем  $7,111 \pm 0,14$ . В позднем неонатальном периоде значения рН колебались от 7,3 до 7,5, в среднем –  $7,37 \pm 0,59$ .

Как уже отмечалось, одна из задач нашего исследования – определение уровня антител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови. Полученные результаты NMDA-теста были в пределах от 0,040 до 0,391, составив в среднем по группе наблюдения  $0,083 \pm 0,079$ . Совокупность результатов по диапазону NMDA- теста была разбита на четыре группы: от 0 до 0,05 (у 21 новорожденного – 45%); от 0,05 до 0,1 (у 13 новорожденных – 28%); от 0,1 до 0,2 (у 10 новорожденных – 21%); от 0,2 и выше (у трех новорожденных – 6%). Наибольшее количество

во новорождённых отнесено к группе с концентрацией антител к NMDA-рецепторам в диапазоне от 0 до 0,05.

У младенцев, родившихся в асфиксии, нами определен также уровень белка S100. Количество белка в сыворотке крови S100 колебалось в пределах от 0,003 до 0,435, составив в среднем по группе наблюдения  $0,119 \pm 0,089$ . Совокупность результатов теста по белку S100 была разбита на четыре группы: от 0 до 0,05 (девять новорожденных – 19%); от 0,05 до 0,1 (17 новорожденных – 36%); от 0,1 до 0,2 (14 новорожденных – 30%); от 0,2 и выше (семь

в диапазоне от 0 – 0,02 OD. Для дальнейшей интерпретации результатов были сопоставлены нормальные значения контрольной группы с показателями, полученными в основной группе новорожденных. На рис.3 показано, что практически все полученные значения уровня антител к белку S 100 выше нормы. Это ярко свидетельствует о том, что белок S 100 является маркером повреждения мозга. В то время как значения титра антител к NMDA рецепторам ближе к пределам нормальных значений, что указывает на отсроченное образование антител к NMDA рецепторам при ишемии (рис.4).

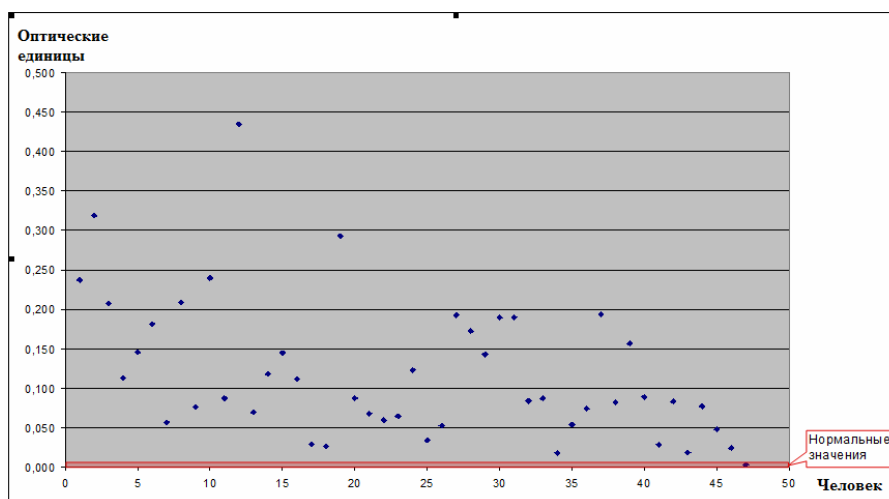


Рис.3. Распределение показателей уровня антител к белку S100.

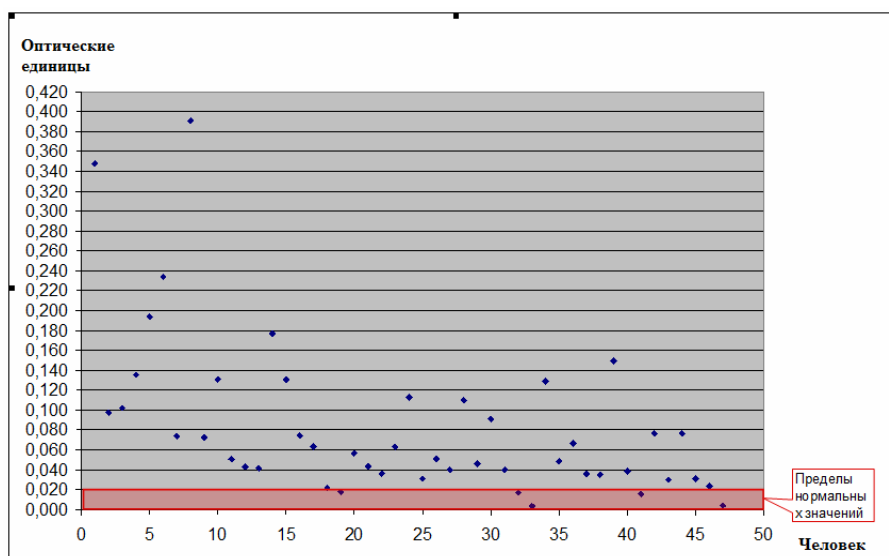


Рис. 4. Распределение показателей уровня антител к NMDA рецепторам.

новорожденных – 15%). Наибольшее количество обследованных детей с концентрацией белка S100 в диапазоне от 0,05 до 0,1 [15].

**Показатели в контрольной группе.** Новорожденным контрольной группы также производился забор крови для определения уровня антител к NMDA-рецепторам. Условия забора, хранения и лабораторной диагностики были идентичными с основной группой. Согласно полученным результатам, уровень антител NMDA к рецепторам оказался

### Обсуждение результатов

Статистическая обработка значений NMDA-теста показала 10 взаимных корреляций результатов между уровнем антител к NMDA рецепторам в сыворотке крови, а также между клиническими и инструментальными данными матерей и новорождённых в разных диапазонах показателей NMDA теста. Все корреляции выявлены в диапазонах значений больше нормы (0,05-0,2 и выше) при  $p < 0,05$  и

$0,25 \leq R \leq 0,75$  (умеренная сила корреляции). Регрессионный анализ выявил у новорожденных пять предикторов церебральной ишемии: патологическая поза (лягушки), обвитие пуповиной, дыхательная недостаточность первой степени, уровень билирубина сыворотки крови, наличие отека лёгких.

Статистическая обработка для белка S100 показала 16 достоверных корреляций результатов между уровнем антител к белку S100 в сыворотке крови, а также между клиническими и инструментальными данными матерей и новорожденных в разных диапазонах показателей этого теста. Корреляционные связи выявились во всем числовом диапазоне при  $p < 0,05$  и  $0,25 \leq R \leq 0,75$  (умеренная сила корреляции). Регрессионный анализ выявил восемь предикторов церебральной ишемии: наличие мекония в околоплодных водах, цианоз при рождении, обвитие пуповины, недостаточность кровообращения первой степени, низкая оценка на первой минуте по шкале Апгар, низкая оценка на пятой минуте по шкале Апгар, кома, значение pH в позднем неонатальном периоде.

Все показатели, которые явились предикторами развития церебральной ишемии, являются тяжелыми проявлениями острой фазы постгипоксической энцефалопатии. Большее количество предикторов выявлено с наибольшими числовыми значениями антител к белку S 100. Это доказывает, что белок S 100 как структурный белок нейрональных мембран уже в первые часы воздействия гипоксии начинает разрушаться и проникать сквозь гематоэнцефалический барьер в кровотоки с последующей активацией иммунной системы и формированием антител к нему. Являясь очень чувствительным к изменениям кальциевого гомеостаза, он одним из первых реагирует на повреждение мозга, высвобождаясь из своих молекулярных связей. Увеличение его концентрации в ликворе по срокам примерно соответствует разворачиванию стадий глутаматно-кальциевого каскада. Это говорит о том, что белок S 100 также может служить маркером повреждения головного мозга в острую фазу.

На основании полученных данных для NMDA теста можно сделать вывод о том, что практически во всех числовых диапазонах налицо корреляция с теми показателями, которые характеризуют дыхательные нарушения и приводящие к ним состояния (отек легких, обвитие пуповины, дыхательная недостаточность первой степени, асфиксия тяжелой степени). А поскольку дыхательная недостаточность является одной из основных причин церебральной ишемии, можно считать закономерным ее выявление в качестве достоверного предиктора. Определение уровня антител к NMDA-рецепторам и белку S 100 в острый период постгипоксической энцефалопатии также может служить критерием оценки тяжести состояния новорожденного и прогноза тяжести постгипоксической энцефалопатии.

## Заключение

Для новорожденных с поражением головного мозга гипоксического характера необходима всесторонняя оценка тяжести этого состояния, в том числе и с помощью современных нейробиохимических методик. Используемый авторами метод определения антител к NMDA-рецепторам и белку S100 в совокупности с клиническими и лабораторно-диагностическими методами может значительно улучшить качество диагностики. При этом существенно, что для определения антител необходимо небольшое количество крови (1мл). Особенно это важно для новорожденных, находящихся в тяжелом состоянии. Процедура не требует дополнительного инвазивного вмешательства, так как используется минимальное количество сыворотки крови, оставшейся после проведения плановых биохимических анализов. Дальнейшее развитие этих исследований будет способствовать выработке более эффективной стратегии ведения таких пациентов.

## Литература

1. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс – информ, 2006. 256 с.
2. Петрухин А.С. Проблемы и перспективы детской неврологии // Сборник мат. XIV сессии общего собрания РАМН «Научные основы охраны здоровья детей». М., 2004. С.159 – 163.
3. Соколов А.Л., Кузнецова Л.В., Варламова Т.В. Перинатальные повреждения нервной системы у детей: вопросы этиологии, диагностики и лечения. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2006. 104 с.
4. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. М.: Медицина, 1986. 256 с.
5. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии // Рос. пед. журнал. 2001. № 1. С. 4–8.
6. De Weerd A.W., Poortvliet D.C.J., Boon A.J. // EEG Clin Neurophysiol. 1995. Vol. 95. No. 3. P. 83.
7. Muttitt S.C., Taylor M.J., Kobayashi J.S. et al. // Pediatr. Neurol. 1991. Vol. 7. No.4. P. 310–311.
8. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга // Международный неврологический журнал. 2009. №5(27). С.15–20.
9. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Маркевич К.А. и др. Изменение уровня белка S100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС // Педиатрия. 2004. №1. С. 1–6.

10. Garnet M.R., Biamire A.M., Corkill R.G. et al. // Brain. 2002. Vol.123. P.2046 – 2054.
11. Ефремова Н.М., Скворцова В.И., Грудень М.А. и др. Изучение содержания белка S100 $\beta$  и первичных и вторичных антител к нему у больных с острой церебральной ишемией в зависимости от патогенетических вариантов инсульта// Современные под-ходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. СПб., 2000. 294 с.
12. Solimena M., Folli F, Denis-Doninis D. J // Med. 1988. Vol. 318. №16 . P.1012–1020.
13. Дамбинова С.А., Одинак М.М., Скулябин Д.И. и др. Лабораторные методы при эпилепсии и расстройствах мозгового кровообращения // Журн. невр. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. Т.101, №1.С.58–64.
14. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykenova G.A., Zavolokov I.G., Plyukhina A.Y., Skoromets A.A. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke // Clin. Chem. 2003. Vol. 49. P. 1752–1762.
15. Скоромец А.П., Ветчинкина Ю.В., Ветчинкин А.В. Динамика накопления аутоантител к NMDA-рецепторам и белку S100 у доношенных новорожденных, родившихся в условиях асфиксии // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2010. №2(10). С. 68–72.

Статья поступила в редакцию 09.10.2012.