

ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЁННЫХ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Логина И.Г., Афонин А.А., Лебеденко А.А., Бережанская С.Б., Панова И.В., Созаева Д.И., Друккер Н.А., Кравченко Л.В., Афонина Т.А., Домбаян С.Х.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, e-mail: doctorafonin@yandex.ru

Проведено динамическое исследование активности нейронспецифической енолазы (NSE) и содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у 68 детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы (ППЦНС) различной степени тяжести (I группа – 19 детей со средней степенью тяжести, II группа – 27 детей с лёгкой степенью тяжести, III группа – 22 ребёнка с отсроченной манифестацией церебральных нарушений). Контрольную группу составили 22 клинически здоровых ребёнка. Определение концентрации NSE и BDNF проводилось при рождении, в 1, 3 и 6 месяцев жизни. У всех наблюдаемых детей выявлены достоверно высокие показатели активности NSE в сыворотке крови при рождении и в течение первых 6 месяцев жизни. Наиболее высокая активность NSE отмечалась у детей I группы относительно контрольных данных и показателей у детей II и III групп. Уровень BDNF в сыворотке крови имел разнонаправленный характер: в I группе был достоверно сниженным при рождении и в 1 месяц с последующим его повышением в 3 и 6 месяцев жизни; во II группе имело место достоверное повышение концентрации BDNF при рождении, снижение до нормальных значений в 1 месяц и повышение в 3 и 6 месяцев; в III группе показатели BDNF при рождении и в 1 месяц не отличались от контроля, в 3 и 6 месяцев наблюдался достоверный рост этого показателя. Активность фермента NSE и концентрации BDNF являются объективными маркерами ранней диагностики и прогноза течения перинатальных поражений ЦНС, позволяющих своевременно проводить патогенетическую терапию церебральных нарушений и осуществлять контроль за её эффективностью.

Ключевые слова: перинатальные поражения ЦНС, нейронспецифическая енолаза, мозговой нейротрофический фактор.

PREDICTORS FOR EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF THE COURSE OF PERINATAL LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORN CHILDREN AND THEIR CONSEQUENCES IN THE FIRST YEAR OF LIFE

Loginova I.G., Afonin A.A., Lebedenko A.A., Berezhanskaya S.B., Panova I.V., Sozaeva D.I., Drukker N.A., Kravchenko L.V., Afonina T.A., Dombayan S.Kh.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: doctorafonin@yandex.ru

A dynamic study of the activity of neuron-specific enolase (NSE) and the content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was carried out in 68 children with perinatal lesions of the central nervous system (PPCNS) of varying severity (group I - 19 children with moderate severity, group II - 27 children with mild severity, group III - 22 children with delayed manifestation of cerebral disorders). The control group consisted of 22 clinically healthy children. Determination of the concentration of NSE and BDNF was carried out at birth, at 1, 3 and 6 months of life. All observed children showed significantly high levels of NSE activity in blood serum at birth and during the first 6 months of life. The highest NSE activity was observed in children of group I relative to control data and indicators in children of groups II and III. The level of BDNF in the blood serum had a multidirectional character: in group I it was significantly reduced at birth and at 1 month, followed by its increase at 3 and 6 months of life; in group II, there was a significant increase in the concentration of BDNF at birth, a decrease to normal values at 1 month and an increase at 3 and 6 months; in group III, BDNF values at birth and at 1 month did not differ from the control, at 3 and 6 months there was a significant increase in this indicator. The activity of the NSE enzyme and the concentration of BDNF are objective markers of early diagnosis and prognosis of the course of perinatal CNS lesions, allowing timely pathogenetic therapy of cerebral disorders and monitoring its effectiveness.

Keywords: perinatal CNS lesions, neuron-specific enolase, brain-derived neurotrophic factor.

Перинатальные гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы (ППЦНС) занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости у детей первого года

жизни и являются наиболее частой причиной ранней инвалидизации. По данным экспертов ВОЗ, до 80% патологии нервной системы у детей связано с ППЦНС, при этом у 25% из них формируются устойчивые расстройства в виде задержки психического и речевого развития, нарушения моторики различной степени тяжести, в том числе детский церебральный паралич, эпилепсия и другие состояния с последующим формированием инвалидности с детства. В этой связи данная проблема выходит за рамки медико-биологической и приобретает социальное значение.

В последние десятилетия сформулирована медико-биологическая концепция о значимости ранних этапов онтогенеза в обеспечении здоровья человека [1]. Известно, что при осложненном течении беременности с развитием фетоплацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода происходит нарушение мозгового кровообращения у новорождённого, приводящее к структурно-функциональным изменениям на клеточном уровне и способствующее нарушению гомеостаза мозга и метаболизма нейромедиаторов, нейромодуляторов и нейрогормонов [2; 3].

Для гипоксических повреждений ЦНС характерно прогрессивное течение – значительное увеличение объема первичного очага за счет вовлечения других отделов мозга с последующей дистрофией ранее неизмененных нейронов, разрывом синаптических связей, запустеванием и атрофией сосудов. В связи с этим чем раньше начинается процесс реиннервации, тем больше шансов для сохранения дендритного дерева, повышения его метаболической активности, синтеза белка, то есть тех основных факторов, которые определяют сам процесс иннервации.

Наряду с этим существует группа детей, перенесших гипоксию-ишемию внутриутробно или интранатально и не имеющих неврологической симптоматики в раннем неонатальном периоде [4]. Церебральные нарушения у этих детей проявляются спустя 1-2 месяца после рождения (отсроченная манифестация ППЦНС), когда сроки для проведения своевременной патогенетической терапии упущены. Данный контингент детей, как правило, остаётся вне поля зрения педиатров и неврологов. В связи с этим разработка предикторов церебральных нарушений на доклиническом этапе заболевания позволит своевременно проводить патогенетическую терапию, что будет способствовать снижению частоты формирования и тяжести церебральной патологии у данного контингента детей.

Необходимо отметить, что существующие методы диагностики и терапии перинатальных поражений ЦНС не позволили значительно снизить частоту формирования последствий церебральных нарушений в последующие возрастные периоды. В связи с этим актуальной и очень важной задачей является поиск новых информативных маркеров ранней диагностики перинатальных поражений ЦНС, углубленное изучение механизмов

формирования и прогнозирования их последствий, выбор тактики лечебных и реабилитационных мероприятий.

Особое внимание исследователей вызывает изучение диагностической и прогностической значимости биохимических маркеров нейронального повреждения мозга у новорождённых. Известно, что таким маркером является нейронспецифическая енолаза (NSE), локализованная в цитозоле нейронов и обнаруживаемая в крови при их разрушении [5; 6]. NSE – гликолитический фермент, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват, локализованный в нейрональных и глиальных клетках. В настоящее время NSE используется для диагностики острых состояний, характеризующихся церебральной ишемией и гипоксией мозга, протекающих с нарушением гематоэнцефалического барьера.

Вместе с тем, наряду с определением степени повреждения головного мозга, важно проводить оценку компенсаторных возможностей нервных клеток, что позволит осуществлять прогноз течения и исход перинатального поражения ЦНС. С этой целью внимание исследователей привлекает мозговой нейротрофический фактор (BDNF), отвечающий за выживаемость нервных клеток по мере их развития, а также контролирующий нейрогенез и участвующий в подавлении апоптоза и нейропластичности мозга [3; 7].

Цель исследования: оптимизация ранней диагностики и прогноза течения перинатальных поражений ЦНС у детей на основании изучения активности нейронспецифической енолазы и содержания мозгового нейротрофического фактора.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 68 детей с перинатальными поражениями ЦНС, родившихся доношенными у женщин с отягощенным течением беременности и родов. Контрольную группу составили 22 клинически здоровых ребенка, родившихся доношенными у женщин с физиологическим течением беременности и родов. В исследование не включались дети с наследственной патологией, врождёнными пороками и инфекционными заболеваниями.

Обследование и наблюдение за детьми осуществлялось в раннем неонатальном периоде, а затем в динамике в течение первого года жизни. Биохимические исследования проводились в 1-е сутки, в 1, 3 и 6 месяцев жизни. Определение в сыворотке крови активности гликолитического фермента нейронспецифической енолазы (NSE) проводилось иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы Roshe (Швейцария), содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) также осуществлялось методом иммуноферментного анализа при использовании наборов фирмы DSL (США).

Исследования выполнялись в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). Протокол исследования одобрен этическим независимым локальным комитетом

ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России. При включении в исследование всех новорожденных детей матери подписывали информированное согласие.

Статистическая обработка информации проводилась по группам, использовался пакет прикладных программ. Применялись процедуры описательной статистики, с помощью которых оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25-75%). Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 12.5 (разработчик - StatSoft.Inc). Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический метод Вилкоксона для независимых групп с помощью пакета AtteStat 9.2. При помощи пакета SPSS рассчитывались доверительные интервалы для медиан. Статистическая значимость (p) показателей устанавливалась при значении меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Все дети родились у женщин с отягощённым течением беременности и родов из группы перинатального риска по формированию церебральной патологии. Дети были распределены на 3 группы в зависимости от времени манифестации клинических проявлений поражения ЦНС и тяжести церебральной патологии. В I группу вошли 19 детей со средней степенью тяжести церебральной ишемии с рождения; II группу составили 27 детей с лёгкой степенью церебральной ишемии с рождения; в III группу вошли 22 ребёнка с отсроченной клинической манифестацией церебральных нарушений, у которых клинические проявления ППЦНС возникали через 1-3 месяца после рождения.

Возраст матерей составил от 22 до 42 лет. У большинства женщин имела место экстрагенитальная патология (в I группе – 94,7%, во II группе – 70,4%, в III группе – 72,7%). Осложнённое течение беременности (поздний гестоз, фетоплацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности) наиболее часто наблюдались у матерей I группы относительно II и III групп. Наблюдение за указанным контингентом детей выявило, что к концу года неврологическая симптоматика с наибольшей частотой сохранялась у детей со средней степенью тяжести церебральных нарушений (63,2%). У детей с легкой степенью тяжести и отсроченной манифестацией неврологической симптоматики клинические симптомы заболевания сохранялись к концу первого года жизни и составляли соответственно 25,9% и 31,8%.

Наряду с клиническим обследованием всем детям было проведено ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонография). В первые дни жизни у 84,2% детей I группы, 74% детей II группы и 72,7% детей III группы определялось умеренное диффузное повышение эхогенности паренхимы мозга. В раннем неонатальном периоде у 47,4% детей I

юде ния				(n= 22)			
1-е час ы	48,0 (44,16- 51,25) P=0,00000 0	13,0 (11,75- 13,60) P=0,00000 0	15,2 (14,45- 16,88) P=0,00000 0	6,7 (4,82-8,0)	P=0,00000 2	P=0,00000 0	P=0,00364 0
1 мес.	31,2 (29,87- 33,50) P=0,00000 0	9,4 (7,45- 9,95) P=0,00024 7	21,5 (19,0- 23,0) P=0,00000 0	5,7 (4,70- 6,72)	P=0,00000 2	P=0,00000 2	P=0,00000 1
3 мес.	24,7 (23,76- 26,30) P=0,00000 0	10,0 (9,85- 10,6) P=0,00000 1	10 (9,80- 10,97) P=0,00000 1	6,05 (5,2-7,0)	P=0,00000 2	P=0,00000 0	P=0,98765 9
6 мес.	14,9 (13,9- 16,17) P=0,00000 0	9,0 (6,95-9,0) P=0,00050 1	8,0 (7,30-9,0) P=0,00001 4	5,0 (2,65-7,0)	P=0,00002 0	P=0,00000 1	P=0,78069 8

Примечания:

P - статистически обоснованные различия с контрольной группой;

PI-II - статистически обоснованные различия между I и II группами;

PI-III - статистически обоснованные различия между I и III группами;

PII-III - статистически обоснованные различия между II и III группами.

Содержание NSE при рождении во II и III группах было достоверно повышенным (в 2 раза) по сравнению с контролем. В возрасте 1 месяца наблюдалась тенденция к снижению его уровня во II группе (лёгкая степень тяжести, в то время как в III группе (отсроченная манифестация церебральных нарушений) активность NSE возрастала в 1,4 раза по сравнению с показателями в первые часы жизни, что свидетельствует о прогрессировании церебральной патологии с появлением клинических симптомов поражения ЦНС. В возрасте 3 и 6 месяцев жизни у детей II и III групп активность NSE сохранялась достоверно повышенной по сравнению с контрольными данными.

Проведенное в динамике изучение содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови наблюдаемых детей с перинатальным поражением ЦНС выявило ряд особенностей (табл. 2).

Таблица 2

Уровень нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови детей с перинатальным поражением ЦНС с учетом сроков возникновения и тяжести церебральных нарушений

(pg/ml)

Срок наблюдения	I группа (n = 19)	II группа (n = 27)	III группа (n = 22)	Контрольная группа (n= 22)	P I-II	P I-III	P II-III
1-е часы	14003,5 (13120,0-14088,1) P=0,02868 1	19909,4 (19100,0-20318,9) P=0,00053 1	14090,0 (139298,7-16157,7) P=0,14558 6	16521,7 (13488,0 - 18752,0)	P=0,00000 2	P=0,39122 3	P=0,000006
1 мес.	14837,1 (12699,5-17968,2) P=0,00329 2	13951,0 (13362,9-15968,6) P=0,18346 0	15338,0 (13625,0-15418,0) P=0,11310 3	15667,5 (13444,3 - 17518,4)	P=0,63525 7	P=0,88247 9	P=0,496152
3 мес.	29415,1 (17791,6-33406,2) P=0,00311 1	16928,6 (15046,0-17550,3) P=0,00005 8	14822,55 (12295,55 - 17089,25) P=0,00602 8	11370,7 (9973,5-1194,01)	P=0,01969 2	P=0,01301 0	P=0,137584
6 мес.	33328,0 (29757,0-35022,5) P=0,00000 7	16681,0 (15043,5-18295,0) P=0,02592 9	30173,0 (29077,5-31331,2) P=0,00000 0	14958,0 (14320,2 - 15452,7)	P=0,00003 9	P=0,06902 0	P=0,000001

Примечания:

P - статистически обоснованные различия с контрольной группой;

PI-II - статистически обоснованные различия между I и II группой;

PI-III - статистически обоснованные различия между I и III группами;

PII-III - статистически обоснованные различия между II и III группами.

Так, в первые часы жизни у новорождённых детей с церебральной патологией средней степени тяжести (I группа) отмечались достоверно низкие показатели BDNF в сыворотке крови, в то время как у детей с легкой степенью тяжести ППЦНС (II группа) их значения были достоверно повышенными. У детей с отсроченной манифестацией церебральных нарушений (III группа) содержание BDNF в сыворотке крови не отличалось от показателей контрольной группы.

В возрасте 1 месяца у детей I группы концентрация BDNF оставалась достоверно пониженной, в то время как у детей II и III групп данный показатель не отличался от контроля. К 3 месяцам жизни концентрация BDNF достоверно повышалась во всех наблюдаемых группах, при этом обращало на себя внимание значительное его возрастание у детей I группы: в 2,6 раза по сравнению с контрольными значениями, в 1,7 и 1,9 раза относительно показателей у детей II и III групп соответственно.

У всех наблюдаемых детей в возрасте 6 месяцев сохранялось повышенное содержание BDNF, при этом у детей с отсроченной манифестацией ППЦНС (III группа) его значения в 2 раза превышали показатели контрольной группы.

Согласно современным представлениям о возникновении церебральных нарушений у новорождённых в результате перенесенной перинатальной гипоксии, связанной с осложнённым течением беременности и родов, ключевым моментом являются метаболические изменения, возникающие вследствие нарушения кровотока в фетоплацентарном комплексе и приводящие к гибели нервных клеток головного мозга плода. При этом нарушается гематоэнцефалический барьер и в кровь выходят нейроспецифические белки.

Среди нейроспецифических белков, определяющих функционирование головного мозга, ведущее значение отводится нейронспецифической енолазе и мозговому нейротрофическому фактору [8-10]. Во время эмбриогенеза передача сигналов BDNF-TrkB способствует дифференцировке клеток-предшественников коры и позже способствует дифференцировке клеток-предшественников коры в нейроны [11; 12].

У новорождённых со средней степенью тяжести ППЦНС (I группа) выявленные в первые часы жизни в сыворотке крови высокие значения NSE (в 7 раз превышающие контрольные данные) в сочетании с низкими показателями BDNF при рождении свидетельствуют о повреждении нейронов головного мозга, нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера и отсутствии компенсаторной реакции на хроническую внутриутробную гипоксию плода.

В последующие 1, 3 и 6 месяцев жизни у наблюдаемых детей сохранялся высокий уровень NSE. При этом содержание BDNF в 1-й месяц жизни сохранялось достоверно пониженным относительно контрольных значений, и только в 3 и 6 месяцев происходило повышение концентрации BDNF в сыворотке крови на фоне проводимой терапии. Сохраняющаяся к концу года неврологическая симптоматика у 63,2% наблюдаемых детей свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания.

Таким образом, высокая активность NSE в сочетании с низкими значениями BDNF в сыворотке крови у детей I группы при рождении и в 1 месяц жизни могут являться прогностическими маркерами сохранения неврологической симптоматики к концу первого года жизни, что позволит определять тактику лечебных мероприятий и оценивать их эффективность. Полученные результаты согласуются с исследованиями Massaro A.N. et al. [13], Kyslova Lu et al. [14], установившими, что низкие значения BDNF на 5-е сутки жизни у новорождённых коррелируют с сохранением церебральных нарушений в возрасте 1 года жизни.

У детей с лёгкой степенью тяжести перинатального поражения ЦНС (II группа) в течение первых 6 месяцев жизни стойко регистрировалась достоверно высокая активность NSE, при этом динамика содержания BDNF имела разнонаправленный характер. Так, при рождении отмечалось достоверное повышение концентрации BDNF, свидетельствующее, вероятно, о компенсаторной реакции организма на внутриутробную гипоксию. К 1 месяцу жизни происходило снижение уровня BDNF до контрольных значений с последующим его повышением в 3 и 6 месяцев жизни. Вместе с тем необходимо отметить, что, несмотря на лёгкое течение заболевания и проводимую терапию, к концу первого года жизни у 25,9% детей сохранялись церебральные нарушения.

У детей с отсроченной манифестацией церебральных нарушений (III группа) повышение в сыворотке крови уровня NSE в сочетании с нормальными значениями BDNF в первые часы жизни после рождения свидетельствует о повреждении нейронов головного мозга на доклиническом этапе заболевания, обусловленного неблагоприятным течением беременности с развитием внутриутробной гипоксии плода. Появление отсроченной неврологической симптоматики связано с несовершенством ассоциативных связей, отвечающих за клиническую реализацию того или иного дефекта, а также с развитием апоптоза, при котором в отличие от быстрой гибели клеток головного мозга (нейронального некроза) процесс протекает в форме замедленной гибели нейронов [15]. Сохраняющийся высокий уровень NSE в 3-6 месяцев жизни, несмотря на повышение содержания BDNF, свидетельствует о прогрессивном течении заболевания, что подтверждается сохранением неврологической симптоматики у 31,8% детей к концу первого года жизни. Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности проведения превентивных мероприятий на доклиническом этапе заболевания.

Заключение. У детей, родившихся с перинатальными поражениями ЦНС, целесообразно определять в сыворотке крови содержание мозгоспецифических белков (активность фермента NSE и концентрацию BDNF) для диагностики степени тяжести неврологической симптоматики и персонализированного подхода к выбору объёма терапевтических мероприятий с последующей оценкой их эффективности. У детей, рождённых женщинами с осложнённым течением беременности (фетоплацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода), необходимо в первые часы жизни определять в сыворотке крови активность NSE и содержание BDNF для ранней (доклинической) диагностики ППЦНС и проведения своевременных превентивных мероприятий, направленных на снижение частоты формирования и тяжести отсроченных церебральных нарушений. Активность фермента NSE и концентрации BDNF являются объективными маркерами ранней диагностики и прогноза течения перинатальных поражений ЦНС,

позволяющими своевременно проводить патогенетическую терапию церебральных нарушений и осуществлять контроль за её эффективностью.

Список литературы

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Антонова Е.В., Вишнёва Е.А., Бомбардинова Е.П., Смирнов В.И., Молодченков А.И., Зубрихина М.О. Абилизация младенцев с сочетанной перинатальной патологией: возможности персонализации подходов и методов // Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18. № 2. С. 92-100.
2. Каркашадзе Г.А., Севостьянов К.В., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., Яцык Г.В. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15. № 5. С. 440-451.
3. Морозова А.Ю., Милютина Ю.П., Ковальчук-Ковалевская О.В., Арутюнян А.В., Евсюкова И.И. Содержание нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови доношенных новорождённых с задержкой внутриутробного развития // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68. Вып. 1. С. 29-36.
4. Логинова И.Г., Афонин А.А., Друккер Н.А. Роль оксида азота и пероксинитрита в развитии перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорождённых детей // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8638> (дата обращения: 20.05.2022).
5. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Биомаркёры перинатального поражения центральной нервной системы // Неонатология. 2017. № 1. С. 47-57.
6. Petrashenko V.A., Loboda A.M., Smiyan O.I., Popov S.V., Kasyan S.N., Zaitsev I.E., Redko E.K. Laboratory criteria of perinatal damage of central nervous system at premature newborns. Wiad Lek. 2019. Vol. 72. N. 8. P. 1512-1516.
7. Bathina S., Das U.N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. Arch. Med. Sci. 2015. Vol. 11. N. 6. P. 1164-1178.
8. Зыкова Ю.В., Эверт Л.С., Потупчик Т.В. Нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы // Врач. 2021. № 4. С. 5-9.
9. Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга // Биохимия. 2017. Т. 82. Вып. 3. С. 449-459.
10. Park D.W., Park S.H., Hwang S.V. Serial measurement of S-100 β and NSE in pediatric traumatic brain injury. Childs Nerv. Syst. 2019. V. 35 (2). P. 343-348.

11. Фоминова У.Н., Гурина О.И., Шепелева И.И., Попова Т.Н., Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами // Российский психиатрический журнал. 2018. № 4. С. 64-72.
12. Sheng S., Huang J., Ren Y., Zhi F., Tian X., Wen G., Ding G., Xia T.C., Hua F., Xia Y. Neuroprotection Against Hypoxic/Ischemic Injury: δ -Opioid Receptors and BDNF-TrkB Pathway. Cell Physiol Biochem. 2018. V. 47. N. 1. P. 302-315.
13. Massaro A.N., Wu Y.W., Bammler T.K., Comstock B., Mathur A., McKinstry R.C., Chang T., Mayock D.E., Mulkey S.B., Van Meurs K., Juul S. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. J. Pediatrics. 2018. V. 194. P. 67-75.
14. Kyslova I., Yablon O., Mazulov O., Savrun T., Bykovska O. Brain-derived neurotrophic factor: diagnostic perspective in neonates with gestational age less than 34 weeks. Georgian Med. News. 2018. V. 285. P. 41-46.
15. Рева И.В., Ямамото Т.Т., Одинцова И.А., Мартыненко С.Г., Тоторкулов Р.И., Николаенко Г.А., Лемешко Т.Н., Индык М.В., Шмелёв М.Е., Вершинина С.С., Балдаев С.Н., Альбрандт К.Ф., Рева Г.В. Апоптоз и его роль в нарушении функций нейронов // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25497> (дата обращения: 20.05.2022).