

## ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Сальникова Е.С., Барычева Л.Ю., Агранович О.В., Кузнецова В.В., Козьмова Н.А., Гатило И.А.

*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: stgmu.ru*

Поиск биомаркеров-кандидатов имеет большое значение для прогнозирования отдаленных исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных и определения тактики протективной терапии. Цель исследования: определить прогностическую значимость биомаркеров у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. В исследование включены 96 человек с ГИЭ 2-й и ГИЭ 3-й степени. Выполнены анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SPN) *IL1β (-31) C>T* (rs1143627) и определение *IL1β* в сыворотке крови у новорожденных. Выявлено увеличение *IL1β* у детей с ГИЭ 2-й степени и ГИЭ 3-й степени, зависящее от степени тяжести заболевания. Повышение риска неблагоприятных неврологических исходов установлено при уровне *IL1β* >16,8 пг/мл (OR=29,0; 95% CI: 7,24–116,4) с высокой чувствительностью (74%), специфичностью (91%), положительной (91%) и отрицательной (75%) предсказательной ценностью. Развитие ГИЭ и формирование неблагоприятных резидуальных последствий реализуются преимущественно у респондентов аллеля *IL1β (-31)T* и генотипа *IL1β (-31)T/T*. Высокая продукция *IL1β* ассоциирована с аллелем *IL1β (-31)T*. Полиморфизмы гена *IL1β (-31) C>T* (rs1143627) должны учитываться в терапии и профилактике прогрессирующего поражения центральной нервной системы у новорожденных.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, новорожденные, генный полиморфизм *IL1β*.

## PREDICTORS OF ADVERSE OUTCOMES IN NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC LESION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Sal'nikova E.S., Barycheva L.J., Agranovich O.V., Kuznecova V.V., Kozmova N.A., Gatilo I.A.

*FGBO VO «Stavropol state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Stavropol, e-mail: stgmu.ru*

The search for candidate biomarkers is very important for predicting long-term outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns and determining the tactics of protective therapy. The aim of the study was to determine of the predictive significance of polymorphic biomarkers in hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in newborns. The study included 96 people with 2 stage of HIE 2 and 3 stage of HIE. The analysis of single nucleotide polymorphisms (SPN) *IL1β (-31) C>T* (rs1143627) and the determination of *IL1β* in the blood serum of newborns were performed. An increase in *IL1β* was found in the groups of children with 2 stage of HIE and 3 stage of HIE, depending on the severity of the disease. An increased risk of adverse neurological outcomes was found at *IL1β* >16.8 pg/mL (OR=29.0; 95% CI: 7.24–116.4) with high sensitivity (74%), specificity (91%), positive (91%) and negative (75%) predictive value. The development of HIE and the formation of unfavorable residual consequences are realized mainly in respondents of the *IL1β (-31)T* allele and *IL1β (-31)T/T* genotype. High production of *IL1β* is associated with the *IL1β (-31)T* allele. Polymorphisms of the *IL1β (-31) C>T* (rs1143627) gene should be taken into account in the treatment and prevention of progressive lesions of the central nervous system in newborns.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, newborns, *IL1β* gene polymorphism.

Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы развивается в результате дефекта кровотока, недостаточного поступления  $O_2$  к мозгу плода или новорожденного и относится к ведущим причинам серьезного неврологического дефицита у детей [1; 2, с. 17]. Повреждение головного мозга у новорожденных имеет этапный характер и включает эксайтотоксичность, разрушение митохондрий, окислительный стресс и воспаление, приводящее к прогрессирующей гибели нейронов [1]. Разрушение тканей

приводит к активации инфламмосомы в клетках ЦНС, образованию провоспалительных интерлейкинов, главным образом  $IL1\beta$  и  $TNF\alpha$ , способствующих стойкому воспалению и развитию деструктивных процессов [3]. Полиморфизмы генов воспалительных цитокинов могут модифицировать их экспрессию, влияя на фактор транскрипции или микроРНК [3]. Генетически детерминированное увеличение провоспалительных медиаторов способствует апоптозу олигодендроцитов, дегенерации нейронов и формированию неблагоприятных неврологических исходов [4, 5].

**Цель исследования:** определение прогностической значимости полиморфных биомаркеров при гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у новорожденных.

**Материал и методы исследования.** Обследованы 96 младенцев русской национальности, проживающих на Юге России, с ГИЭ 2-й (70 детей) и 3-й степени (26 детей), имевших сроки гестации более 37 недель и массу более 2000 г, на базе ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1». Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета. Родители новорожденных подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Выполнены анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SPN)  $IL1\beta$  (-31)  $C>T$  (rs1143627) и определение  $IL1\beta$  в сыворотке крови у новорожденных. При верификации диагноза принимали во внимание наличие у новорожденного трех и более признаков гипоксического поражения ЦНС, таких как нарушение сердечного ритма, окрашенные меконием околоплодные воды, проведение искусственной вентиляции легких в течение 5 минут и более, нарушение кислотно-основного обмена ( $pH < 7,1$  и/или  $BE < -16$ ), а также клинические признаки энцефалопатии или органной дисфункции [6, с. 18]. В исследование не включали новорожденных с пороками развития, внетриутробными инфекциями, врожденной пневмонией, некротизирующим энтероколитом, неонатальным сепсисом, внутричерепными кровоизлияниями. В контрольную группу вошли 30 доношенных детей без перинатальной патологии, имевших оценку по шкале Апгар при рождении 9–10 баллов. Дети наблюдались неврологом и педиатром детских поликлиник, а также на базе психоневрологического отделения ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» с периодичностью 1 раз в 2–3 месяца. Оценка резидуальных исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии осуществляли в возрасте 18 месяцев. Уровень моторного развития определяли с помощью коэффициента Motor quotient (MQ), интеллектуального – Developmental quotient (DQ) [7, с. 451]. Из 96 детей, включенных в исследование, неврологические исходы удалось оценить у 67 детей. Умерших детей было 5, потерянных для наблюдения – 24. У выживших детей констатировали благоприятный (БИ) и неблагоприятный исходы (НИ). Исход считали

неблагоприятным в случае гибели ребенка и при формировании неврологического дефицита: детского церебрального паралича (ДЦП), структурной эпилепсии, гидроцефалии, нарушении слуха и зрения, а также задержке психомоторного развития (DQ<75% и/или MQ<70%).

Определение IL1 $\beta$  в сыворотке крови выполняли методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем «Вектор-Бест». Образцы крови у новорожденных собирали в течение 4–72 часов после рождения, центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин, отделяли сыворотку крови, хранили в эппендорфах при – 20°C.

Исследование полиморфизма *IL1 $\beta$  (-31) C>T* (rs1143627) проводили на базе ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора». Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью реагентов «ДНК-экспресс-кровь» и наборов «Quant-iT dsDNA assay kit». Генотипирование SNP – *IL1 $\beta$  (-31) C>T* выполняли методом RFLP analysis (Restriction Fragment Length Polymorphism) с применением амплификатора «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия) и диагностических тест-систем «SNP-экспресс» (ООО НПФ «Литех», г. Москва). Для разделения продуктов амплификации использовали метод горизонтального электрофореза в 3%-ном агарозном геле, с электрофоретической детекцией («BioRad Laboratories», США).

**Статистические методы.** Анализ полученных данных осуществляли с помощью программ «Attestat 10.5.1.», «Statistica SPSS». При непараметрическом распределении результаты представляли в виде медианы и интерквартильного (25-й и 75-й процентиля) размаха (Me (Q1-Q)). Для оценки различий количественных показателей применяли критерий Манна–Уитни. Статистическую значимость различий в частотах аллельных вариантов и генотипов определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (OR) с расчетом доверительного интервала CI. Статистически значимыми считали различия при  $p<0,05$ .

При определении диагностической значимости признаков применяли анализ ROC-кривых с оценкой чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У новорожденных с тяжелой и среднетяжелой формами гипоксической энцефалопатии определялись низкие показатели по шкале Апгар, брадикардия, симптомы угнетения, судороги, нарушение показателей кислотно-основного состояния (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией

Показатели	ГИЭ 2–3-й степени (n=96)	Контрольная группа (n=30)
Гендерный состав	60,4%/39,6%	56,7%/43,3%

(мальчики/девочки), % (n)	(58/38)	17/13
Масса при рождении, г	3120 [2400; 3535]	3290 [2980; 3700]
ОША, 1-я минута, баллы	5 [4; 6]*	9 [8; 9]
ОША, 5-я минута, баллы	6 [5; 6]*	9 [9; 9]
Угнетение, % (n)	92,7% (89)*	–
Судороги, % (n)	57,3 (55)*	–
Брадикардия, % (n)	33,3% (32)*	–
pH крови	7,08 [6,99; 7,17]*	7,39 [7,35; 7,42]
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	59,2 [49; 64,4]*	39,0 [36,0; 42,0]
Дефицит BE, ммоль/л	-11,6 [-14,0; -9,1]*	-2,2 [-4,2; 1,4]
Лактат, ммоль/л	4,6 [3,8; 5,5]*	1,44 [0,98; 2,05]

Примечание: \* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$  (критерий  $\chi^2$  Пирсона).

Катамнестическое наблюдение осуществлено у 67 детей. Неблагоприятные неврологические исходы сформировались у 33 (49,3%) детей в виде структурной эпилепсии (14,9%), ДЦП (17,9%), гидроцефалии (11,9%), нарушений зрения (2,9%), слуха (5,9%), задержки психомоторного развития (50,7%). Выявлено увеличение IL1 $\beta$  у новорожденных с ГИЭ 2-й степени – 13,2 (7,3–18,2) пг/мл,  $p=0,001$ , и ГИЭ 3-й степени – 20,8 (14,4–28,9) пг/мл,  $p=0,003$ , по сравнению со здоровыми детьми – 5,15 [3,50; 6,50] пг/мл. Максимальные показатели IL1 $\beta$  определялись у младенцев с тяжелой степенью гипоксически-ишемического поражения ЦНС,  $p=0,02$ . Отмечено, что дети с неблагоприятными резидуальными последствиями и неврологическим дефицитом имели более высокие показатели IL1 $\beta$  при рождении – 22,70 (16,8–28,1) пг/мл – по сравнению с младенцами с благоприятными исходами – 7,30 [5,2; 12,75] пг/мл ( $p=0,04$ ) и контрольной группой – 5,15 [3,50; 6,50] пг/мл ( $p=0,003$ ). Повышение риска неблагоприятных неврологических исходов установлено при уровне IL1 $\beta$  >16,8 пг/мл (OR=29,0; 95% CI: 7,24–116,4) с высокой чувствительностью (74%), специфичностью (91%), положительной (91%) и отрицательной (75%) предсказательной ценностью.

При определении полиморфизма гена *IL1 $\beta$*  (-31) C>T (rs1143627) выявлено, что у новорожденных с ГИЭ более распространенным, чем в контрольной группе, был редкий аллель – *IL1 $\beta$*  -31T (62% и 46,7%,  $p=0,04$ ), показатели отношения шансов у обладателей которого составили 1,86 (95% CI: 1,03–3,34) (табл. 2). Чаще встречался и гомозиготный генотип по редкому аллелю – -31T/T с увеличением риска развития заболевания до 2,86 (95% CI: 1,07–7,63). Встречаемость гетерозиготного генотипа – -31C/T в группах ГИЭ и у здоровых детей была сопоставимой – 40,6% и 53,3%. Высокий риск развития ГИЭ был установлен у новорожденных с генотипами высокой экспрессии IL1 $\beta$  – TT+CT (OR=3,09; 95% CI: 1,26–7,61;  $p=0,01$ ).

Распространенность аллелей и генотипов *IL1β* (rs1143627) у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС

Аллели/ генотип	ГИЭ (n=96) abs/%	Контрольная группа (n=30) abs/%	$\chi^2$	OR (95% CI)
СС	17/96 (17,7%)	8/30 (26,7%)	p=0,37	0,73 (0,28–1,87)
СТ	39/96 (40,6%)	16/30 (53,3%)	p=0,22	1,14 (0,26–1,37)
ТТ	40/96 (41,7%)	6/30 (20%)	p=0,03	2,86 (1,07–7,63)
СТ+ТТ	79/96 (82,3%)	18/30 (60%)	p=0,01	3,09 (1,26–7,61)
С	73/192 (38%)	32/60 (53,3%)	p=0,04	0,54 (0,30–0,96)
Т	119/192 (62%)	28/60 (46,7%)	p=0,04	1,86 (1,03–3,34)

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с группой сравнения (критерий  $\chi^2$  Пирсона)  
OR – отношение шансов, CI – 95%-ный доверительный интервал

При определении полиморфизма гена *IL1β* (-31)С/Т в зависимости от степени тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии установлено увеличение риска развития заболевания у обладателей редкого аллеля -31Т как для ГИЭ 2-й степени (OR=1,71; 95% CI 0,93–3,15; p=0,0049), так и для ГИЭ 3-й степени (OR=2,35; 95% CI 1,09–5,08; p=0,03) (табл. 3). У младенцев обеих групп отмечена высокая распространенность гомозигот по редкому аллелю – -31Т/Т (OR=2,67; 95% CI 0,07–7,35; p=0,049 и OR=3,43; 95% CI 1,05–11,17; p=0,037 соответственно). При этом распространенность редкого аллеля (-31)Т и гомозиготного по редкому аллелю генотипа – (-31)Т/Т не зависела от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС.

Таблица 3

Распространенность аллелей и генотипов *IL1β* (rs1143627) у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в зависимости от степени тяжести ГИЭ

Аллели/ генотип	ГИЭ 2 (1) (n=70)	ГИЭ 3 (1) (n=26)	КГ (3) (n=30)	$\chi^2$	OR (95% CI)
СС	14/70 (20,0%)	3/26 (11,5%)	8/30 (26,7%)	p <sub>1-2</sub> =0,34 p <sub>1-3</sub> =0,46 p <sub>2-3</sub> =0,16	0,68 (0,25–1,87) <sup>1</sup> 0,37 (0,09–1,60) <sup>2</sup>
СТ	28/70 (40,0%)	11/26 (42,3%)	16/30 (53,3%)	p <sub>1-2</sub> =0,84 p <sub>1-3</sub> =0,22 p <sub>2-3</sub> =0,41	0,58 (0,25–1,38) <sup>1</sup> 0,64 (0,22–1,85) <sup>2</sup>
ТТ	28/70 (40,0%)	12/26 (46,1%)	6/30 (20%)	p <sub>1-2</sub> =0,56 p <sub>1-3</sub> =0,049 p <sub>2-3</sub> =0,037	2,67 (0,97–7,35) <sup>1</sup> 3,43 (1,05–11,17) <sup>2</sup>
СТ+ТТ	56/70 (80,0%)	23/26 (88,5%)	18/30 (60%)	p <sub>1-2</sub> =0,33 p <sub>1-3</sub> =0,037 p <sub>2-3</sub> =0,017	2,67 (1,05–6,80) <sup>1</sup> 5,11 (1,25–20,9) <sup>2</sup>
С	56/140 (40,0%)	17/52 (30,3%)	32/60 (53,3%)	p <sub>1-2</sub> =0,35 p <sub>1-3</sub> =0,049 p <sub>2-3</sub> =0,03	0,58 (0,32–1,07) <sup>1</sup> 0,42 (0,20–0,92) <sup>2</sup>
Т	84/140 (60,0%)	35/52 (67,3%)	28/60 (46,7%)	p <sub>1-2</sub> =0,35 p <sub>1-3</sub> =0,049	1,71 (0,93–3,15) <sup>1</sup> 2,35 (1,09–5,08) <sup>2</sup>

				$p_{2-3}=0,03$	
--	--	--	--	----------------	--

Примечание: ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия, КГ – контрольная группа, n – число детей, p – значимость различий между группами новорожденных (критерий  $\chi^2$  Пирсона), OR – отношение шансов, CI – 95%-ный доверительный интервал

Неблагоприятные резидуальные исходы чаще реализовались у резидентов аллелей *IL1 $\beta$*  (-31)T (OR=2,52; CI: 0,97–6,53, p=0,049) и генотипов *IL1 $\beta$*  (-31)T/T (OR=1,99; CI: 0,99–3,99, p=0,049) (табл. 4).

Таблица 4

Распространенность аллелей и генотипов *IL1 $\beta$*  (rs1143627) у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в зависимости от исхода

Аллели /генотип	НИ (I) (n=39)	БИ (II) (n=33)	$\chi^2$	OR (95% CI)
CC	6/39 (15,4%)	8/33 (24,2%)	p=0,35	0,57 (0,18–1,85)
CT	10/39 (25,6%)	13/33(39,4%)	p=0,21	0,53 (0,19–1,45)
TT	23/39 (59,0%)	12/33 (36,4%)	p=0,049	2,52 (0,97–6,53)
CT+TT	33/39 (84,6%)	25/33 (75,8%)	p=0,34	1,76 (0,54–5,72)
C	22/78 (28,2%)	29/66 (43,9%)	p=0,049	0,50 (0,25–1,00)
T	56/78 (71,8%)	37/66 (56,1%)	p=0,049	1,99 (0,99–3,99)

Примечание: p – значимость различий между группами (критерий  $\chi^2$ ), OR отношение шансов, CI – 95%-ный доверительный интервал.

Максимальная продукция IL1 $\beta$  определялась у респондентов аллеля -31T и генотипов -31T/T+-31C/T (16,1 [9,90; 21,70] пкг/мл), статистически значимые различия отмечены по сравнению с обладателями -31C/C – 16,1 [9,90; 21,70] пкг/мл, p=0,02.

IL1 $\beta$  является важнейшим медиатором провоспалительных реакций, способствует экспрессии молекул адгезии, хемотаксису иммунокомпетентных клеток, симулирует продукцию других противовоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и повреждению нейронов [3]. Ранее установлена диагностическая и прогностическая ценность IL1 $\beta$  у младенцев с гипоксически-ишемической энцефалопатией [3, 8, 9]. Высокие значения IL1 $\beta$  в периоде новорожденности ассоциированы с серьезными неврологическими последствиями – формированием структурной эпилепсии, ДЦП, гидроцефалии, дефицитом интеллектуального развития [10, 11, 12], что согласуется с результатами исследования и подтверждает его ведущее значение в пролонгированном повреждении нейронов в латентной фазе гипоксически-ишемической травмы.

В соответствии с существующими литературными данными, полиморфизм гена *IL1 $\beta$*  (rs1143627) модифицирует связывание транскрипционных факторов, при этом вариантный аллель *IL1 $\beta$*  (-31)T ассоциирован с повышенной продукцией IL1 $\beta$  в сравнении с аллелем дикого типа *IL1 $\beta$*  (-31)C [13]. Полученные результаты позволяют предположить, что высокая

экспрессия IL1 $\beta$  приводит к серьезному повреждению нейронов и формированию неблагоприятных неврологических последствий.

Таким образом, у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией средней и тяжелой степени отмечается увеличение экспрессии IL1 $\beta$ , коррелирующее со степенью тяжести ГИЭ. Высокие уровни IL1 $\beta$  >16,8 пг/мл в первые 42 часа после рождения могут быть использованы в качестве биологического маркера неблагоприятных неврологических исходов (OR=29,0; 95% CI: 7,24–116,4). Факторами риска ГИЭ и формирования резидуальных последствий являются аллель *IL1 $\beta$  (-31)T* и генотип *IL1 $\beta$  (-31)T/T*. Высокая продукция IL1 $\beta$  ассоциирована с аллелем *IL1 $\beta$  (-31)T*. Индивидуальные генетические различия новорожденных, определяющие экспрессию IL1 $\beta$ , могут быть вовлечены в патоморфологию гипоксического поражения мозга и должны учитываться в терапии и профилактике прогрессирующего поражения ЦНС.

### Список литературы

1. Douglas-Escobar M., Weiss M. D. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician // JAMA Pediatrics. 2015. Vol. 169. Is 4. P. 397-403. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269.
2. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Ишемическая энцефалопатия новорожденных. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 304 с.
3. Esih K., Goričar K., Renar-Primec Z., Dolžan V., Soltirovska-Šalamon A. *CARD8* and *IL1B* Polymorphisms Influence MRI Brain Patterns in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia // Antioxidants (Basel). 2021. Vol. 10. Is 1. P. 96. DOI: 10.3390/antiox10010096.
4. Torres-Merino S., Moreno-Sandoval H.N., del Rocio Thompson-Bonilla M., Leon J.A.O., Gomez-Conde E. Leon-Chavez B.A., Martinez-Fong D., Gonzalez-Barrios J.A. Association between rs3833912/rs16944 snps and risk for cerebral palsy in Mexican children // Mol. Neurobiol. 2019. Vol. 56. Is 3. P. 1800-1811. DOI: 10.1007/s12035-018-1178-6.
5. Holborn M.A., Ford G., Turner S., Mellet J., van Rensburg J., Joubert F., Pepper M.S. The NESHIE and CP Genetics Resource (NCGR): A database of genes and variants reported in neonatal encephalopathy with suspected hypoxic ischemic encephalopathy (NESHIE) and consequential cerebral palsy (CP). // Genomics. 2022. Vol. 114. Is 6. P. 110508. DOI: 10.1016/j.ygeno.2022.110508.
6. Федеральное руководство по детской неврологии / Под редакцией профессора Гузевой В.И. М: ООО "МК". 2016. 656 с.

7. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. 5-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 472 с.
8. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M. E., Merin Sigala M. E., Barrera de León J.C., Lemus-Varela M.L., Torres-Mendoza B.M., Beas-Zárate C. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns // *Pediatr. Neonatol.* 2017. Vol. 58. Is 1. P. 70-76. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001.
9. Szpecht D., Wiak K., Braszak A., Szymankiewicz M., Gadzinowski J. Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns // *Childs. Nerv. Syst.* 2016. Vol. 32. Is 11. P. 2097-2103. DOI: 10.1007/s00381-016-3217-9.
10. Boskabadi H., Moradi A., Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review // *Int. J. Reprod Biomed (Yazd).* 2018. Vol. 17. Is. 5. P. 303-314. DOI: 10.18502/ijrm.v17i5.4598.
11. Szpecht D., Wiak K., Braszak A., Debillon T., Bednarek N., Ego A. LyTONEPAL: longterm outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia: a French population-based cohort // *BMC Pediatr.* 2018. Vol. 18. P. 255. DOI: 10.1186/s12887-018-1232-6.
12. Барычева Л.Ю., Идрисова А.С., Кузьмина Е.С., Агранович О.В. Клиническое значение провоспалительных цитокинов у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2021. Т. 16. № 3. С. 310-312.
13. Yin Y., Liu Y., Pan X., Chen R., Li P., Wu H.J., Zhao Z.Q., Li Y.P., Huang L.Q., Zhuang J.H., Zhao Z.X. Interleukin-1 $\beta$  Promoter Polymorphism Enhances the Risk of Sleep Disturbance in Alzheimer's // *PLoS ONE.* 2016. Vol. 11. Is 3. P. e0149945. DOI: 10.1371/journal.pone.0149945.