

ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Алиев М.А.

Заведующий кафедрой нейрохирургии Самаркандского государственного медицинского университета, доцент, PhD

Тилавкулов М.С.

Самаркандский государственный медицинский университет

Холмуродова Х.Х.

Самаркандский государственный медицинский университет

Худайбердиева Д.А.

Самаркандский государственный медицинский университет

Туропов М.К.

Самаркандский государственный медицинский университет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6902980>

***Аннотация.** В перинатальной медицине, несмотря на то что существует множество способов оценки состояния головного мозга младенцев, очень важно выявить ранние признаки поражения мозговой ткани. Определение степени поражения центральной нервной системы (ЦНС) позволяет оценить результаты различных методов лечения при перинатальной асфиксии, гипоксически-ишемической энцефалопатии и внутрижелудочковых кровоизлияниях, а также риск развития неврологического дефицита. В оценке осложнений гипоксической травмы ЦНС изучается широкий спектр биомаркеров, включая нейропротеины, кальций-связывающий белок, вазоактивные вещества, маркеры оксидативного стресса и медиаторы воспаления. Известно, что травма головного мозга повышает концентрацию ряда биомаркеров в различных биологических жидкостях, и это состояние коррелирует со степенью выраженности повреждения независимо от гестационного возраста. Таким образом, в данной статье представлен обзор литературы, направленный на оценку значения биомаркеров в диагностике различных повреждений головного мозга у детей раннего возраста.*

***Ключевые слова:** нейронспецифические белки, биомаркеры, перинатальная гипоксия, травмы головного мозга.*

SIGNIFICANCE OF BIOMARKERS IN LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

***Abstract.** In perinatal medicine, although there are many ways to assess the state of the brain of infants, it is very important to identify early signs of damage to brain tissue. Determining the degree of damage to the central nervous system (CNS) makes it possible to evaluate the results of various methods of treatment for perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy and intraventricular hemorrhages, as well as the risk of developing a neurological deficit. A wide range of biomarkers, including neuroproteins, calcium-binding protein, vasoactive substances, markers of oxidative stress, and inflammatory mediators, have been studied in evaluating the complications of hypoxic CNS injury. It is known that brain injury increases the concentration of a number of biomarkers in various biological fluids, and this*

condition correlates with the severity of damage, regardless of gestational age. Thus, this article presents a review of the literature aimed at assessing the significance of biomarkers in the diagnosis of various brain injuries in young children.

Keywords: *neuron-specific proteins, biomarkers, perinatal hypoxia, brain injury.*

ВВЕДЕНИЕ

Многие биомаркеры используются для оценки последствий поражения головного мозга при родовой черепно-мозговой травме, инсульте или дистресс-синдроме плода [31, 47, 59]. Поэтому оценивают корреляцию между клиническим состоянием больных с данными патологиями и концентрацией биомаркеров в крови [24, 36, 41, 51]. В неонатологии этот вопрос имеет большое значение, поскольку диагностика черепно-мозговой травмы основывается на данных акушерского анамнеза, соответствующих клинических признаках, данных инструментальных и лабораторных методов исследований. В настоящее время существует множество диагностических методов выявления гипоксического поражения головного мозга, среди которых наиболее часто используемые методы обследования включают электроэнцефалографию (ЭЭГ), методы ультразвукового сканирования (УЗС) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Раннее выявление поражений центральной нервной системы позволяет оценить отдаленные последствия гипоксии [32]. Таким образом, очень важно выявление новых маркеров, прямо указывающих на поражение ЦНС, в то время, когда все клиничко-инструментальные исследования невозможны, для правильного выбора метода лечения и рациональной терапии. Не потеряли своей актуальности и виды «ложноположительной» диагностики, основанные на данных кардиотокографии, впоследствии не подтвержденных шкалой Апгар и кислотно-щелочным состоянием крови у детей раннего возраста. Раннее выявление поражений центральной нервной системы позволяет оценить отдаленные последствия гипоксии [32]. Таким образом, очень важно выявление новых маркеров, прямо указывающих на поражение ЦНС, в то время, когда все клиничко-инструментальные исследования невозможны, для правильного выбора метода лечения и рациональной терапии. Не потеряли своей актуальности и виды «ложноположительной» диагностики, основанные на данных кардиотокографии, впоследствии не подтвержденных шкалой Апгар и кислотно-щелочным состоянием крови у детей раннего возраста. Раннее выявление поражений центральной нервной системы позволяет оценить отдаленные последствия гипоксии [32]. В течение последних 20 лет биомаркеры повреждения головного мозга использовались для прогнозирования исхода черепно-мозговой травмы.[28, 34].С учетом патофизиологических изменений, возникающих при диагностике «асфиксии» в головном мозге и поражении его тканей, в последние годы подробно изучены такие биомаркеры, как нейропротеины, кальций-связывающий белок, вазоактивные вещества, маркеры оксидативного стресса и медиаторы воспаления. [21]. Несмотря на то, что эти маркеры целесообразно использовать для ранней оценки последствий черепно-мозговых травм, отсутствие рекомендаций по их использованию в клинической практике и конкретных клинических ситуациях, а также отсутствие конкретных референтных показателей ограничивает их широкое применение. . Биомаркеры повреждения различных тканей организма находят применение в различных областях клинической практики в последние десятилетия. Позитронно-эмиссионная

томография (ПЭТ) используется для оценки поражения головного мозга у взрослых с болезнью Альцгеймера для определения количества β -амилоида и t-белка или для выявления очагов скопления амилоида [14, 35]. Тропонины Т и I исследуются как маркеры повреждения миокарда при остром коронарном синдроме [2]. В этой статье мы выделяем ключевые критерии, подходящие для биомаркеров повреждения головного мозга, особенно биомаркеров, используемых в клинической и перинатальной медицине. Оценку состояния плода во время родов проводят с помощью кардиотокографии и инвазивных методов диагностики. Учитывая большое количество ложноположительных диагнозов, связанных с ухудшением состояния плода, необходимо провести диагностику на специфические биомаркеры для показания кесарева сечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время референтные показатели отдельных маркеров при тяжелых повреждениях ЦНС определены, но данные инструментального мониторинга плода и шкалы Апгар, клинико-неврологической и нейрорентгенологической оценки дистресса плода в родах с специфическими биомаркерами недостаточно описано.

Следует отметить, что особо важно исследовать маркеры поражения ЦНС из пуповинной крови для прогнозирования отдаленных последствий гипоксии при отсутствии ацидоза и различных патологических паттернов, выявляемых при кардиотокографии новорожденных.

Исследование биомаркеров перинатального повреждения головного мозга позволяет предположить, что после повреждения ткани головного мозга можно предсказать степень и локализацию повреждения в головном мозге.

При интранатальном наблюдении за состоянием плода в сочетании с традиционными методами обследования и указанными биомаркерами можно относительно точно прогнозировать гипоксическую травму головного мозга.

Биомаркеры, используемые для выявления перинатальных поражений головного мозга у детей раннего возраста. В настоящее время диагностика перинатального поражения головного мозга основывается на клинических, инструментальных и лабораторных данных [39, 42]. Ранняя диагностика и своевременное лечение имеют большое значение в предотвращении неприятных последствий травмы. Выявление биомаркеров поражения головного мозга возможно до полного проявления клинических симптомов заболевания.

Потенциальные маркеры поражения головного мозга вследствие перинатальной асфиксии (ПА) у недоношенных детей, гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) и желудочковых кровоизлияний у недоношенных детей подразделяются на следующие белковые молекулы.

S100B. S100B принадлежит к семейству кальций-связывающих белков, синтезируемых астроцитами, а также вне ЦНС. Он участвует в росте нейронов и регуляции кальция, а в клинической практике в основном используется в качестве онкомаркера меланомы. S100B обнаруживается во многих биологических жидкостях (спинномозговой жидкости, крови, моче, амниотической жидкости, слюне и молоке) [30]. Он обнаруживается в высокой концентрации в ЦНС (глиальных клетках, нейронах) и относительно в меньшей степени во внеклеточной среде [20, 46]. S100B участвует в поддержании гемостаза нейронов. В концентрации 10-9 моль/л стимулирует рост

нейритов и повышает жизнеспособность нейронов, в концентрации 10-6 моль/л стимулирует экспрессию воспалительных цитокинов и индуцирует апоптоз.

При перинатальных повреждениях головного мозга, развившихся вследствие ПА, ЭГИЭ и желудочковых кровоизлияниях в мозг [10], при физиологическом развитии головного мозга у здоровых детей раннего возраста, а также при оценке побочных эффектов медикаментозного лечения у беременных и новорожденных группы высокого риска, определяющих количество S100B в жидкостях может предоставить необходимую информацию.

D. Gazzolo и соавторы (2009) определили корреляцию концентрации S100B с уровнем поражения головного мозга, развитием неврологических расстройств у детей до года, а также со смертностью детей в этот период [29]. В дальнейшем желательно продолжить комплексные научные исследования по оценке взаимосвязи концентрации S100B с данными МРТ и последствиями перинатальных поражений головного мозга у детей.

Активин А. Этот биомаркер принадлежит к семейству β -трансформирующих факторов роста, которые также контролируют дифференцировку и пролиферацию нейронов. В последние несколько лет стало возможным определять концентрацию активина-А в различных биологических жидкостях (спинномозговой жидкости, грудном молоке, моче) [22]. Исследование концентрации активина А даёт полезную информацию при различных клинических состояниях, связанных с повреждением головного мозга (перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, церебрально-желудочковое кровоизлияние) и побочными эффектами медикаментозного лечения беременных [53]. Например, определение концентрации активина А позволяет оценить влияние антидепрессантов на развитие и функцию ПНС плода при применении во время беременности [8]. Эксперименты на животных показали, что активин А принимает непосредственное участие в процессах нейропротекции и регенерации после гипоксического повреждения мозга [17]. В настоящее время имеется мало информации о связи между концентрацией активина А и данными МРТ при черепно-мозговой травме, а также ранними и поздними результатами лечения. Продукция активина А в разных количествах у младенцев и взрослых предполагает, что он может быть вовлечен в качестве трофического фактора в развитие ЦНС.

Концентрация активина А в спинномозговой жидкости детей раннего возраста с гипоксически-ишемической энцефалопатией вследствие перинатальной асфиксии выше, чем у детей без гипоксически-ишемической энцефалопатии. Другие исследования показали, что концентрация активина А у доношенных детей положительно коррелирует со степенью нарушения кровообращения плода и гипоксией. В исследованиях последних лет показано, что уровень активина А в моче у детей раннего возраста связан со степенью развития гипоксически-ишемической энцефалопатии. [23]. В этом обзоре сделан вывод о том, что уровни активина А в моче $>0,08$ нг/л предсказывают гипоксически-ишемическую энцефалопатию от умеренной до тяжелой степени с чувствительностью 83,3% и специфичностью 100%.

Адреномедуллин. Адреномедуллин (АМ) принадлежит к семейству белков, связанных с геном кальцитонина, и впервые был идентифицирован при феохромоцитоме у больного и участвует в гипоксии и воспалительных процессах. Он вырабатывается под

влиянием интерлейкина-1 β и стимулирует выработку факторов роста при неоваскуляризации [21]. Он вырабатывается в МНС из нейронов и эндотелия сосудов. Оказывает сосудорасширяющее действие за счет стимуляции высвобождения NO (оксида азота) из эндотелиальных клеток. Имеются данные о том, что он участвует в поддержании гемостаза нейронов и ингибировании апоптоза. Также изучается значение АМ при реперфузионном поражении сердечно-сосудистой системы при ишемии у плодов и детей раннего возраста. Определение его количества в крови, спинномозговой жидкости, амниотической жидкости, ТЭЛА, ЭГИЭ, кровоизлияниях в желудочки мозга, предоставляет информацию об острых и хронических повреждениях головного мозга у плодов или младенцев при синдроме задержки роста плода [44]. При хронической гипоксии плода и синдроме задержки роста плода измеряют концентрацию АМ, что используют для оценки эффективности комбинированного лечения [7]. Р. Florio и соавт. (2008), посвященные измерению концентрации АМ для оценки возможного повреждения ЦНС при кардиохирургических вмешательствах у детей, рожденных с врожденными пороками сердца, при использовании аппаратов искусственного кровообращения. Следует отметить, что корреляция между концентрацией адренормедулина и МРТ-показателями степени поражения головного мозга до конца не изучена, также референтные показатели количества адренормедулина у детей грудного и старшего возраста не определены. Также недостаточно данных о взаимосвязи между гестационным возрастом или полом и концентрацией адренормедулина.

Нейроспецифическая энтолаза. Нейроспецифическая энтолаза (NSE) представляет собой изомер фермента энтолазы, необходимого для гликолиза. В настоящее время NSE рассматривается как один из специфических лабораторных признаков поражения нейронов и служит для определения уровня дифференцировки ЦНС (NSE выявляется на относительно поздних стадиях дифференцировки нейронов, с началом синаптогенеза, т.е. после 22-й недели беременности). NSE является специфическим сывороточным маркером нейроэндокринных опухолей и повреждения нервной ткани [56].

Нейроспецифическая энтолаза является основным белковым маркером повреждения нервной ткани. NSE представляет собой внутриклеточный фермент клеток центральной нервной ткани. Он присутствует в клетках нейроэндокринного происхождения и является общим уникальным маркером всех дифференцированных нейронов, насколько известно в настоящее время. Качественное и количественное определение этого белка в спинномозговой жидкости или сыворотке крови при патологических процессах с поражением нервной ткани дает ценную информацию об уровне поражения нейронов и нарушении целостности гематоэнцефалического барьера [9, 13, 33, 48].

Нейрон-специфическая форма фермента цитоплазматической гликолитической энтолазы продуцируется в цитоплазме нейронов и нейроэндокринных клеток [7, 44]. Его выявляют в крови и спинномозговой жидкости при инсульте, черепно-мозговой травме, перинатальной энцефалопатии, поражении нервной ткани после гипоксически-ишемической энцефалопатии или нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера [25, 27]. Хотя NSE является многообещающим биомаркером для младенцев с черепно-мозговой травмой и родовой асфиксией, процесс гемолиза, вызванный его экспрессией на мембране эритроцитов, ограничивает его использование. В настоящее

время корреляция между концентрацией NSE и уровнями поражения головного мозга, МСКТ, МРТ-показателями до конца не изучена.

В литературе сообщается об увеличении количества NSE в крови доношенных детей по сравнению с результатами детей контрольной группы. Кроме того, было показано, что высокие уровни NSE связаны с неблагоприятными исходами у младенцев в этой группе [12]. Другие исследования не обнаружили корреляции между уровнями NSE и гипоксически-ишемической энцефалопатией [43]. В свою очередь А. Роса с соавторами продемонстрировали, что неврологические обследования у детей после рождения и в возрасте 2 лет четко коррелируют с NSE.

Маркеры оксидативного стресса. Окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе заболеваний плода и младенца [11, 45]. У недоношенных детей антиоксидантная система сформирована не полностью. В этом случае невозможно будет действовать против воздействия свободных радикалов, и появятся благоприятные условия для повреждения клеток, тканей и органов. Благодаря высокой концентрации кислорода и наличию в составе эритроцитов железодепонирующего гема они чувствительны к повреждающему действию свободных радикалов. Это одна из причин, по которой у недоношенных детей развивается анемия в ответ на гипоксию.

S. Perrone и соавторы (2012) показали взаимосвязь уровня оксидативного стресса с беременностью и ранними неонатальными осложнениями в перинатальном периоде. Таким образом, важно определять концентрацию маркеров оксидативного стресса в различных биологических жидкостях и определять корреляцию между количеством маркеров оксидантного стресса и уровнем поражения головного мозга при МСКТ, МРТ.

Глиальный фибриллярный кислый белок. Глиальный фибриллярный кислый белок быстро высвобождается при повреждении нервной ткани и нейроглиозе. Его концентрация в сыворотке крови увеличивается после инсульта в соответствии со степенью ишемического поражения головного мозга. Кроме того, концентрация Г-ФАП у детей с перинатальной асфиксией выше, чем у здоровых детей. Г-ФАП используют в качестве биомаркера для выявления гипоксически-ишемической энцефалопатии у детей раннего возраста, а также для мониторинга состояния СНС при применении неонатальной гипотермии [19]. Можно сказать, что выявление Г-САП превосходит все клинические показатели при диагностике неврологических нарушений в результате гипоксически-ишемической энцефалопатии у детей раннего возраста.

Гемоксигеназа-1. Гемоксигеназа-1 (НО-1) является ферментом, ограничивающим скорость деградации гема, и вырабатывается под действием эквимолярных количеств железа, оксида углерода II и биливердина, который затем превращается в билирубин под действием фермента биливердинредуктаза [58]. НО-1 представляет собой изоформу индуцибельного фермента. Может синтезироваться при различных патологических состояниях, а также в перинатальном периоде [4, 5, 15, 18, 55]. Повышенный синтез (НО-1) при перинатальной ишемической энцефалопатии связан с его защитной функцией [57]. Оказывает антиоксидантное, противовоспалительное и антиапоптотическое действие [26]. Изучение концентрации НО-1 в различных биологических жидкостях является основанием для прогнозирования того, что НО-система играет важную роль в развитии сосудистой сети при плацентации, патогенезе осложненной беременности и преждевременных родов.[37]. Таким образом, в дальнейшем при проведении научных

исследований изменений уровней НО-1 при перинатальной асфиксии, гипоксически-ишемической энцефалопатии и желудочковых кровоизлияниях, а также данных МРТ о концентрации НО-1 и степени поражения головного мозга необходимо оценить отношения между

МикроРНК. МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК, содержащие приблизительно 22 нуклеотидов [1]. Эти фрагменты РНК контролируют экспрессию генов, ингибируя трансляцию матрикса (мРНК) и последующий синтез белка. Таким образом, микроРНК участвует в клеточной пролиферации, дифференцировке, метаболизме и биологической гибели клеток [6].

По данным А. Looney и др. (2015), концентрация микро-РНК374а (miR-374a) у детей, родившихся с перинатальной асфиксией и ЭГИ, оказалась ниже, чем у здоровых детей. Причины ее снижения до конца не исследованы, а референтные количества микроРНК, определяемые методом полимеразной цепной реакции, до сих пор не выяснены [38]. Определение количества мРНК в крови беременных показывает, что ее количество увеличивается при гипоксии плода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время становится все более очевидным, что биомаркеры станут важным объектом дальнейших исследований как индикаторы, учитывающие развитие, активность и повреждения ЦНС. Однако следует учитывать, что биомаркеры могут определяться с помощью разных систем и методов анализаторов (ИФА, хемилюминесцентного, газовой хроматографии и др.), каждый из которых может показывать разные результаты у одного пациента. Кроме того, референтные значения для каждого биомаркера, относящиеся к разным биологическим средам, а также к гестационному возрасту, полу, порядку рождения, еще не определены в полной мере [52]. Также отсутствуют данные по оценке состояния ЦНС у детей с дистрессом, не подвергшихся асфиксии во время родов. рожать прогнозирование повреждения ЦНС в позднем периоде по данным кардиотокографии в родах позволяет своевременно решить вопрос о кесаревом сечении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Еще одним важным направлением исследований является оценка уровней биомаркеров как предикторов повреждений головного мозга, выявляемых с помощью более трудоемких и дорогих методов диагностики (МРТ), что является «золотым стандартом» диагностики. S100В и активин А являются наиболее надежными и перспективными биомаркерами для выявления повреждений головного мозга и оценки их последствий. Более трудоемким и дорогим методом является оценка уровня биомаркеров как предиктора повреждения головного мозга, выявляемого с помощью диагностических методов (МРТ). S100В и активин А являются наиболее надежными и перспективными биомаркерами для выявления повреждений головного мозга и оценки их последствий. Более трудоемким и дорогим методом является оценка уровня биомаркеров как предиктора повреждения головного мозга, выявляемого с помощью диагностических методов (МРТ). S100В и активин А являются наиболее надежными и перспективными биомаркерами для выявления повреждений головного мозга и оценки их последствий [3, 40, 49]. Основными преимуществами использования биомаркеров в медицине являются простота тестирования, дешевизна детекции, высокая эффективность этого метода,

возможность детекции из биологических жидкостей, таких как моча и слюна, без вредного воздействия на человека, возможность длительного срока наблюдения и возможность получения результатов в короткие сроки.

Одним из перспективных направлений является изучение биомаркеров с целью оценки результатов терапии новорожденных с перинатальной асфиксией [3, 16]. Все перечисленные выше биологически активные вещества участвуют в различных патофизиологических процессах и имеют положительное значение при оценке эффективности различных методов лечения. По данным А. Роса и соавт. (2012), показатели при мониторинге гипотермии у детей раннего возраста с перинатальной асфиксией и гипоксически-ишемической энцефалопатией показывают, что концентрации биомаркеров коррелируют с неблагоприятными неврологическими исходами и ранней неонатальной смертностью [50]. В дальнейших исследованиях биомаркеры используются не только для наблюдения за состоянием гипотермированных детей.

ВЫВОДЫ

В заключение представляется актуальным создание панели для комплексной оценки состояния ЦНС при перинатальных травмах, изучения корреляции маркеров, непосредственно отражающих гибель нейронов, межнейронную передачу нервных импульсов и нарушение когнитивной функции мозга. головного мозга с заключениями клиничко-неврологического и нейрорентгенологического обследования больных.

REFERENCES

1. Ambros V. microRNAs: крошечные регуляторы с большим потенциалом. Клетка. 2001 г.; 107: 823–6.
2. Apple FS, Джесси Р.Л., Ньюби Л.К. и др. Национальная академия клинической биохимии; Комитет IFCC по стандартизации маркеров сердечного повреждения. Национальная академия клинической биохимии и Комитет IFCC по стандартизации маркеров кардиального повреждения Руководящие принципы лабораторной медицины: вопросы анализа биохимических маркеров острых коронарных синдромов. Тираж. 2007 г.; 115: e352–5.
3. Атзори Л., Антонуччи Р., Барберини Л. и др. Метаболомический анализ мочи недоношенных и доношенных новорожденных на основе ЯМР 1H. Front Biosci (Elite Ed). 2011 г.; 3: 1005–12.
4. Bainbridge SA, Smith GN НО во время беременности. Free Radic Biol Med., 2005; 38: 979–88.
5. Барбер А., Робсон С.К., Мятт Л. и др. Экспрессия гемоксигеназы в плаценте и плацентарном ложе человека: снижение экспрессии эндотелиальной НО-2 плаценты при преэклампсии и задержке роста плода. FASEB J. 2001; 15: 1158–68.
6. МикроРНК Bartel DP: геномика, биогенез, механизм и функция. Клетка. 2004 г.; 116: 281–97.
7. Basile AM, Fusi C., Conti AA и соавт. Белок S-100 и нейронспецифическая енолаза как маркеры субклинического поражения головного мозга после операции на сердце: предварительное наблюдение за 6-месячным катамнезом. Евро Нейрол, 2001; 45: 151–9.

8. Беллиссима В., Виссер Г.Х., Верверс Т.Ф. и соавт. Антенатальные материнские антидепрессанты влияют на концентрацию активина А в материнской крови, в амниотической жидкости и в пуповинной крови плода. *J Mater Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 31–4.
9. Березин В.А., Белик Да. В. Специфические белки нервной ткани / — Киев: Наукова думка, 1990. — С. 264.
10. Бленноу М., Савман К., Ильвес П. и др. Белки, специфичные для головного мозга, в спинномозговой жидкости новорожденных с тяжелой асфиксией. *Акта Педиатр.* 2001 г.; 90: 1171–1175.
11. Браччи Р., Перроне С., Буонокор Г. Сроки повреждения головного мозга у новорожденных. *Биол Неонат.* 2006 г.; 90: 145–55.
12. Селтик К., Акунас Б., Онер Э. и др. Нейронспецифическая енолаза как маркер тяжести и исхода гипоксической энцефалопатии. *Мозг Дев.* 2004 г.; 26: 398–402.
13. Чехонин ВП., Гурина О. И., Рябухин И. А. Иммуноферментный анализ нейрон-специфической енолазы на основе моноклональных антител и проникновение через гематоэнцефалический барьер при нервно-психической боли / [и др.] // *Рос. психиатр. журнал.* — 2000. — № 4. — С. 15–19.
14. Каллен В.К., Фреденбург Р.А., Эванс С. и соавт. Разработка и расширенная валидация оптимизированного метода количественного определения Ab42 в спинномозговой жидкости человека. *AAPS J.* 2012; 14: 510–8.
15. Деншлаг Д., Маркулеску Р., Унфрид Г. и др. Размер микросателлитного полиморфизма гена гемоксигеназы 1 ассоциирован с идиопатическим привычным невынашиванием беременности. *Мол Хум Репрод.* 2004 г.; 10: 211–4.
16. Десси А., Атзори Л., Ното А. и др. Метаболомика у новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР): в моче выявляют маркеры метаболического синдрома. *J Материнский плод неонатальный Med.* 2011 г.; 24: 35–9.
17. Ди Иорио Р., Маринони Э., Литва М. и др. Адренормедуллин повышается у доношенных асфиксированных новорожденных с развитием внутрижелудочкового кровоизлияния. *Клин Биохим.* 2004 г.; 37: 1112–116.
18. Эйде И.П., Исаксен К.В., Салвесен К.А. и соавт. Децидуальная экспрессия и уровни гемоксигеназы 1 в материнской сыворотке повышены при преэклампсии. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008 г.; 87: 272–9.
19. Ennen CS, Huisman TA, Savage WJ, et al. Глиальный фибриллярный кислый белок как биомаркер неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии, леченной охлаждением всего тела. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 г.; 205: 251–7.
20. Ferry GL, Probert L, Cocchia D, et al. Доказательства присутствия белка S-100 в глиальном компоненте энтеральной нервной системы человека. *Природа.* 1986 год; 297: 409–10.
21. Флорио П., Абелла Р., Маринони Э. и др. Биохимические маркеры перинатального поражения головного мозга. *Front Biosci (Школьное издание).* 2010 г.; 2: 47–72.
22. Флорио П., Фригиола А., Баттиста Р. и др. Активин А у асфиксированных доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010 г.; 2: 36–42.

23. Флорио П., Фригиола А., Баттиста Р. и др. Активин А у асфиксированных доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Фронт. Бионауч. 2010 г.; 2: 36–42.
24. Ферх К., Сингер О.К., Нойманн-Хефелин Т. и др. Оценка сывороточного S100В в качестве суррогатного маркера отдаленных результатов и объема инфаркта при остром инфаркте средней мозговой артерии. Арх Нейрол. 2005 г.; 62: 1130–1134.
25. Фогель В., Кригер Д., Вейт М. и др. Сывороточная нейрон-специфическая энолаза как ранний предиктор исхода после остановки сердца. Крит Уход Мед. 1997; 25:1133–8.
26. Фуджита Т., Тода К., Каримова А. и др. Парадоксальное спасение от ишемического повреждения легких при вдыхании угарного газа, вызванного дерепрессией фибринолиза. Нат Мед. 2001 г.; 7: 598–604.
27. Гарсия-Аликс А., Кабанас Ф., Пеллисера А. и др. Нейронспецифическая энолаза и основной белок миелина: взаимосвязь концентраций спинномозговой жидкости с неврологическим состоянием асфиксированных доношенных детей. Педиатрия. 1994 год; 93: 234–40.
28. Гаццоло Д., Абелла Р., Фригиола А. и др. Нейромаркеры и нетрадиционные биологические жидкости. J Материнский плод неонатальный Med. 2010 г.; 23: 66–9.
29. Газзоло Д., Фриджиола А., Башир М. и др. Диагностическая точность анализа мочи на S100В при рождении у доношенных новорожденных с асфиксией для прогнозирования неонатальной смерти. ПЛОС Один. 2009 г.; 4: e4298.
30. Газзоло Д., Микетти Ф. Перинатальная оценка белка S100В в нетрадиционных биологических жидкостях человека: мини-обзор и новые перспективы. Кардиоваскулярная психиатрия Нейрол. 2010 г.; 2010: 703563.
31. Хаяката Т., Шииодзаки Т., Тасаки О. и др. Изменения концентрации S100В и цитокинов в спинномозговой жидкости в ранней фазе тяжелой черепно-мозговой травмы. Шок. 2004 г.; 22: 102–7.
32. Хеллстром-Вестас Л., Розен И. Непрерывный мониторинг функции мозга: современное состояние клинической практики. Semin Fetal Neonatal Med., 2006; 11: 503–11.
33. Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А. Нейроспецифическая энолаза как показатель повреждения ткани головного мозга при ишемическом инсульте // Нейрол. вестн. — 2007. — Т. 39, № 1. — С. 41–44. 6
34. Кочанек П.М., Бергер Р.П., Баир Х. и др. Биомаркеры первичного и развивающегося повреждения при черепно-мозговой травме и ишемии: диагностика, прогноз, механизмы зондирования и принятие терапевтического решения. Curr Opin Критический уход. 2008 г.; 14: 135–41.
35. Ку Дж., Бьюн Ю. Текущее состояние зондов для ПЭТ-визуализации бета-амилоидных бляшек. Арх Фарм Рез 2013; 36 (10): 1178–1184.
36. Ковесди Э., Лакл Дж., Букович П. и др. Обновленная информация о белковых биомаркерах при черепно-мозговой травме с акцентом на клиническое использование у взрослых и детей. Acta Neurochir (Вена). 2010 г.; 152: 1–17.

37. Ли Вольти Г., Гальвано Ф., Фригиола А. и др. Потенциальная иммунорегуляторная роль гемоксигеназы1 дуюмгрудное молоко: комбинированный подход к биохимическому и молекулярному моделированию. Дж. Нутр Биохим. 2010 г.; 21: 865–71.
38. Луни А.-М. и др. Снижение уровня миР-374а в пуповинной крови при гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных. Ж. Педиатр., 2015; 167: 269–73.
39. Лоу Дж.А., Линдсей Б.Г., Деррик Э.Дж. Порог метаболического ацидоза, связанный с осложнениями у новорожденных. Am J Obstet Gynecol. 1997 год;
40. Микетти Ф., Корвино В., Гелозо М.С. и др. Белок S100В в биологических жидкостях: более чем пожизненный биомаркер мозгового дистресса. Дж. Нейрохим. 2012 г.; 120: 644–59.
41. Мориц С., Шмидт К., Бухер М. и др. Нейромониторинг в хирургии сонных артерий: можно ли перенести результаты, полученные у бодрствующих пациентов, на пациентов под анестезией севофлураном/фентанилом? J Нейросург Анестезиол. 2010; 22: 21–31.
42. Маллиган Дж. К., Пейнтер М. Дж., О'Донохью П.А. и др. Неонатальная асфиксия II. Неонатальная смертность и отдаленные последствия. J Педиатр. 1980; 96: 903–7.
43. Нагдыман Н., Комен В., Ко Х. и др. Ранние биохимические показатели гипоксически-ишемической энцефалопатии после родовой асфиксии. Педиатрические исследования 2001; 49: 502–6.
44. Палман С., Эшпер Т., Бергвалл П., Одельстад Л. Очистка и характеристика энолазы, специфичной для нейронов человека: разработка радиоиммуноанализа. Опухоль биол. 1984 год; 5: 127–39.
45. Перроне С., Татаранно М.Л., Стацциони Г., Буонокор Г. Биомаркеры окислительного стресса при заболеваниях плода и новорожденного. J Mater Fetal NeonatalMed. 2012 г.; 25: 2575–2578.
46. Фам Н., Фацио В., Кукулло Л. и др. Внечерепные источники S100В не влияют на уровни в сыворотке крови. ПЛОС Один. 2010 г.; 5 (9):47: 954-6.
47. Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M., et al. S-100 бета отражает степень повреждения и исход, тогда как энолаза, специфичная для нейронов, является лучшим индикатором нейровоспаления у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. J Нейротравма. 2001 г.; 18: 491–8.
48. Белок S100, нейрон-специфическая енолаза (NCE), основной белок миелина (MBP) и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAR) в спинномозговой жидкости (ЦСЖ) и крови неврологических больных / KJ Lamers, P. Vos, MM Verbeek [et al.] // Мозг Res. Бык. — 2003. — Вып. 15. — С. 261–264.
49. Риссо Ф.М., Серперо Л.Д., Циммерманн Л.Дж. и др. Димеры S100 ВВ и А1В в моче являются ценными предикторами неблагоприятного исхода у полностью перенесших асфиксию младенцев. Акта Педиатр. 2013; 102(10):e467.
50. Рока А., Келен Д., Халаш Дж. и др. Сывороточный S100В и уровни нейронспецифической енолазы у нормотермированных и гипотермических новорожденных после перинатальной асфиксии. Акта Педиатр. 2012 г.; 101: 319–23

51. Санчес-Пена П., Перейра А.Р., Суруп Н.А. и соавт. S100B как дополнительный прогностический маркер при субарахноидальном аневризматическом кровоизлиянии. КритКэр Мед 2008; 36: 2267–73.
52. Санния А., Риссо Ф.М., Циммерманн Л.Дж. и соавт. Концентрация S100B в моче у поздних недоношенных детей зависит от гестационного возраста и пола, Clin Chim Acta. 2013; 417: 31–4.
53. Санния А., Циммерманн Л.Дж., Гавиланес А.В. и соавт. Повышенный уровень активина А в моче является предиктором внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных новорожденных. Акта Педиатр. 2013; 102 (10). doi: 10.1111/apa.12332.
54. Серперо Л.Д. и др. J Материнский плод неонатальный Med. 2013; 26 (С2): 44–9. Скачано [Федеральным государственным учреждением] в 04:02 11 июля 2016 г.
55. Shrestha Dangol D., Chen HP Роль гемоксигеназы-2 дюймаартериальная гипертензия, вызванная беременностью. Int J Gynaecol Obstet. 2004 г.; 85: 44–6.
56. Сингх Х.В., Пандей А., Шривастава А.К., Райзада А., Сингх С.К., Сингх Н. Прогностическое значение нейрон-специфической енолазы и ИЛ-10 при ишемическом инсульте и его корреляция со степенью неврологического дефицита. Клини Чим Акта 2013; 419: 136–138, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.014>.
57. Танака Ю., Махер Дж. М., Чен С., Клаассен С. Д. Реперфузия ишемии печени индуцирует почечную гемоксигеназу-1 через фактор, связанный с NF-E2.2 дюймакрысы и мышцы. Мол Фармакол. 2007 г.; 71: 817–25.
58. Тенхунен Р., Марвер Х.С., Шмид Р. Ферментативное превращение гема в билирубин микросомальной гемоксигеназой. Proc Natl Acad SciUSA. 1968 год; 61: 748–55.
59. Woertgen С., Rotherl RD, Metz С., Brawanski А. Сравнение клинических, радиологических и сывороточных маркеров как прогностических факторов после тяжелой черепно-мозговой травмы. J Травма. 1999 г.; 47: 1126–1130.