

© Коллектив авторов, 2004

Г. С. Голосная, А. С. Петрухин, К. А. Маркевич, О. Е. Трифонова

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ БЕЛКА S-100 У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Кафедра нервных болезней педиатрического факультета (зав. проф. А. С. Петрухин), РГМУ, отделения реанимации, интенсивной терапии, патологии новорожденных, катамнестического отделения (зам. глав. врача по детскому корпусу к. м. н. А. Б. Дуленков) ГКБ № 7 (глав. врач к. м. н. В. А. Афанасьев), Москва

Целью нашего исследования было изучение изменений концентрации белка S-100 у новорожденных различного гестационного возраста с тяжелыми поражениями ЦНС, возможностей ранней диагностики гипоксических и геморрагических изменений, а также характера изменений концентрации белка S-100 в динамике. Нами обследовано 60 новорожденных с гестационным возрастом от 25 до 41 недель. Дети были разделены на 3 группы по сроку гестации: до 32 недель, до 37 недель и доношенные. Каждая группа разделена на 2 подгруппы — со структурными поражениями мозга и без них по данным НСГ. Концентрацию S-100 определяли в сыворотке крови на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки жизни. Было выявлено повышение концентрации белка S-100 у всех обследуемых, наиболее выраженное у детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и перивентрикулярной лейкомаляцией. По-видимому, эти изменения являются неблагоприятным прогностическим признаком у детей с тяжелым поражением ЦНС.

The aim of this work was to investigate the changes of S-100 protein concentration in neonates with different gestation age with severe CNS damage and to study the possibility of early diagnosis of hypoxic and hemorrhagic changes and to study the dynamic of S-100 protein concentration. Authors examined 60 neonates with gestation age from 25 to 41 weeks. 3 groups with different gestation age were selected — born before 32 weeks, born before 37 weeks and mature born neonates. Every group was divided on two subgroups: patients with and without structure brain changes according to neurosonographic data. Serum S-100 protein concentration was investigated on 1, 3, 7, 14 and 21 days of life. S-100 concentration was increased in all cases, but the most significant increasing occurred in patients with intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalation. Authors suppose that changes of S-100 protein concentration are the predictor of bad prognosis in patients with severe CNS lesion.

Проблема прогнозирования перинатальных гипоксических поражений мозга у новорожденных различного гестационного возраста была и остается важной в перинатологии и педиатрии. Значимость ее велика, потому что гипоксия вносит существенный вклад в нарушение внутриутробного развития плода, перинатальную смертность, а также определяет формирование неврологических нарушений и детской инвалидности. Так, у недоношенных детей неврологическая инвалидность достигает 40%, а в структуре этой патологии около 60% обусловлено перинатальными факторами, 10% — антенатальными и около 30% — неизвестного происхождения. У доношенных 50% случаев церебрального паралича имеет пренатальную этиологию, 36% — перинатального происхождения и 14% — неизвестного происхождения [2, 8, 10, 16].

Анатомо-физиологические особенности детей грудного возраста таковы, что иногда даже обширное повреждение мозга в первом полугодии жизни может не вызывать неврологический дефицит и очаговые нарушения, и этот период обозначают как «немой» [4, 6].

Раннюю диагностику необходимо проводить, прежде всего, в группе детей высокого риска по развитию

внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции, которая в 50—70% обусловлена перинатальным кровоизлиянием. К этой группе относятся, прежде всего, недоношенные дети со сроком гестации менее 32 недель, с внутриутробной гипотрофией, внутриутробно инфицированные, от матерей с тягостным акушерско-гинекологическим анамнезом, течение беременности которых осложнялось кровотечением, гестозом, тяжелой анемией, урогенитальной инфекцией, многоплодием, т. е. женщины с беременностью высокого риска.

Известно, что перинатальная гипоксия инициирует процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток вследствие некроза и/или апоптоза, нарушению целостности структуры гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), попаданию в системный кровоток мозговых антигенов, стимулирующих иммунную систему на выработку аутомозговых антител [1, 3].

Важную роль в развитии ишемического повреждения ткани мозга играет уровень его трофического обеспечения, который во многом определяет альтернативный выбор между

генетическими программами апоптоза и антиапоптозной защиты, а также влияет на механизмы некротической смерти клеток и репаративные процессы. Поэтому в настоящее время во всем мире ведется поиск ранних маркеров повреждения мозга.

Использование нейроспецифических белков в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС, является одним из перспективных направлений современной нейрофизиологии и медицины. Особенности экспрессии нейроспецифических белков у новорожденных и возможность их использования для диагностики перинатальных поражений ЦНС представляют особый интерес [1—3, 5, 11, 12, 16].

Нейротрофические свойства присущи многим протеинам, в том числе структурным белкам. Одним из представителей структурных кислых кальций-связывающих белков группы S-100 является S100 β — наиболее специфичный белок мозговой ткани.

S-100 является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. Свое название белок получил благодаря свойству оставаться в растворенном состоянии в насыщенном растворе сульфата аммония. Семейство белков S-100 состоит из 17 тканеспецифичных мономеров, два из которых — α и β — образуют гомо- и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы. S-100 ($\beta\beta$) присутствует в высоких концентрациях в глиальных и шванновских клетках, гетеродимер S-100 ($\alpha\beta$) находится в глиальных клетках, гомодимер S-100 ($\alpha\alpha$) — в поперечно-полосатых мышцах, печени и почках. Белок метаболизируется почками, его время полураспада составляет 2 ч. Астроглиальные клетки — это наиболее многочисленные клетки в мозговой ткани. Они образуют трехмерную сеть, которая является опорным каркасом для нейронов. Увеличение концентрации S-100 ($\alpha\beta$) и S-100 ($\beta\beta$) в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) и плазме является маркером повреждения головного мозга. При раннем определении содержания S-100 у пациентов с повреждением мозга концентрация белка отражает степень повреждения мозга [7, 13, 15].

Повышение белка S-100 в сыворотке крови и СМЖ при нарушениях мозгового кровообращения обусловлено активацией микроглии. Было показано, что в ранней фазе церебрального инфаркта микроглиальные клетки в периинфарктной зоне экспрессируют белки семейства S-100 и активно пролиферируют, причем белки экспрессируются не более 3 дней после инфаркта. Это говорит о том, что активация постоянной популяции микроглии является ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использована как ранний маркер повреждения.

Исследования последних лет доказали возможность использования белков группы S-100, в том числе S-100 β , в качестве маркера и прогностического критерия повреждения ткани мозга при развитии острого ишемического инсульта.

Продемонстрирована корреляция между содержанием общей фракции S-100 и белка S-100 β с размерами инфаркта мозга и клиническим исходом инсульта.

Однако анализ данных литературы выявил значительные расхождения в показателях и их интерпретации. Как мы установили, это обусловлено в основном несовершенством метода или нечеткостью отбора групп больных.

Результаты исследования S-100 можно использовать для предсказания возможного развития различных симптомов при черепно-мозговых травмах, состояниях после ушибов и сотрясений головного мозга [5, 9, 13].

Известно, что при деструкции мозговой ткани S-100, наряду с другими белками этой группы, может обнаруживаться в крови и СМЖ больных. Белок S-100 представляет особый интерес в связи с недавним выявлением у него нейроростовых и нейротрофических свойств. Установлено, что добавление малых доз S-100 в нейрональную культуру обеспечивает поддержание жизнеспособности нейронов, возможность их образования и роста, тогда как в контрольных культурах нервные клетки не выживают [14, 17]. Можно предположить участие белка S-100 β в процессах регенерации ткани мозга после ишемических нарушений.

Целью нашего исследования было изучение изменений концентрации белка S-100 у новорожденных различного гестационного возраста с тяжелым поражением ЦНС, возможностей ранней диагностики гипоксических и геморрагических изменений, а также характера изменений концентрации белка S-100 в динамике.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 60 детей с гестационным возрастом от 25 до 42 недель, массой тела при рождении от 890 г до 4630 г. Мальчиков — 39, девочек — 21. Дети были разделены на 3 группы по сроку гестации: 1-я — 25—31 недели, 2-я — 32—37 недель, 3-я — 38—41 недели. В каждой группе было по 20 детей.

Анализ анамнестических данных матерей показал, что во всех группах женщины находились в благоприятном для рождения возрасте. Женщин старше 35 лет было больше в 1-й группе (30%).

Каждая 4-я пациентка из 2-й группы и каждая 3-я женщина из 1-й группы имели отягощенный профамнез. Эмоциональное напряжение во вреПри изучении динамики содержания

белка S-100 у детей с перинатальным поражением ЦНС (рис. 1) было выявлено следующее: во всех группах отмечалось значительное увеличение его концентрации в первые 48 ч жизни, затем наблюдалось его постепенное снижение. Более высокие уровни белка S-100 у недоношенных детей 1-й группы могут служить показателями незрелости головного мозга. Сохранение повышенной концентрации S-100 связано с увеличением частоты формирования тя-желого поражения

мя беременности во 2-й и в 1-й группах испытывала каждая 3-я, а в 3-й группе — более половины. Курили около $\frac{1}{4}$ женщин в каждой группе.

20% пациенток 3-й группы, 40% во 2-й и половина в 1-й имели соматические заболевания. Среди гинекологической патологии доминируют воспалительные заболевания, осложнения предыдущих родов. Достоверная связь с уменьшением срока гестации таких данных, как самопроизвольное прерывание беременности, привычное невынашивание, рождение детей «small for date» была отмечена только в 1-й группе. Искусственные аборт предшествовали настоящей беременности в 75%, 50% и 40% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. При изучении детородной функции матерей выявлены следующие данные: первобеременные, первородящие женщины составили в 3-й группе $\frac{1}{5}$, во 2-й — $\frac{1}{4}$, а в 1-й — только одна женщина.

Изучение течения настоящей беременности показало, что во всех группах высокой была частота угрозы прерывания беременности, однако в 1-й группе этот показатель составил 75%, в то время как во 2-й и 3-й — соответственно 20% и 25%. Токсикоз I половины беременности отмечался у половины пациенток 3-й группы и у 95% — 2-й и 1-й групп. Гестозы составили 30% в 3-й группе, 70% и 85% — во 2-й и 1-й группах соответственно ($p < 0,01$).

Говоря об оперативном родоразрешении, важно отметить, что оно достоверно чаще ($p < 0,01$) проводилось во 2-й (70%) и 1-й группах (40%).

Всем детям, родившимся в тяжелом состоянии, проводили комплекс первичных реанимационных мероприятий. Состояние средней тяжести было констатировано у 9 пациентов, что потребовало проведения посиндромной терапии в условиях родильного дома. На 2—3-и сутки состояние пациентов ухудшилось, и они были переведены в отделение реанимации новорожденных.

Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 1—4 балла у 28 детей, 5—7 бал-

лов — 27, 7—8 баллов — у 5 детей (табл. 1). Все дети имели признаки тяжелого перинатального поражения ЦНС, которое было диагностировано на основании данных анамнеза, оценки динамики неврологического статуса и нейросонографического обследования. Основными клиническими проявлениями были следующие: угнетение ЦНС, судороги, кома. Тяжесть состояния детей была обусловлена комплексом различных патологических процессов — внутриутробная пневмония, синдром дыхательных расстройств, гемолитическая болезнь, нарушение водно-электролитного баланса. Наличие и тяжесть дыхательной недостаточности обусловили необходимость проведения ИВЛ с первых часов жизни 81,6% детей, причем у половины из них в первые 5 минут жизни. Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии осуществляли на 1—3-и сутки жизни. Длительность ИВЛ составила в среднем 7 суток, максимум — 29 суток.

Забор крови проводили на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки жизни. Полученную сыворотку в объеме 0,5 мл замораживали и хранили при температуре -20°C не более 2 месяцев. Определение содержания белка S-100 проводили твердофазным иммуноферментным методом, используя реактивы фирмы CapAg (Швеция). Стандарты и образцы пациентов инкубировали вместе с биотинилированными анти-S-100 моноклональными антителами (полученными из мыши) в покрытых стрептавидином ячеек микропланшета. В процессе инкубации белок S-100, содержащийся в стандартах или образцах пациентов, адсорбируется на покрытых стрептавидином ячеек микропланшета с биотинилированными анти-S-100 моноклональными антителами. Стрипы затем промывают и инкубируют с пероксидазой хрена, меченной анти-S-100 моноклональными антителами. После промывки в каждую ячейку добавляют буферный субстрат, проходит ферментная реакция. В процессе реакции развивается голубая окраска, если присутствует антиген. Интенсивность окраски пропорциональна количеству антигена S-100, присутствующему в образце. Интенсивность окраски измеряют на микропланшетном ридере при длине волны 405 нм после добавления стоп раствора. Стандартные кривые строят для каждого анализа в координатах — оптическая плотность против концентрации для каждого стандарта. Концентрацию S-100 в образцах пациента рассчитывают по калибровочной кривой.

Каждая группа детей была разделена на 2 подгруппы: в 1-ю включали детей, у которых на нейросонографии не было выявлено структурной патологии, однако отмечалась клиническая картина тяжелого гипоксически-ишемического поражения ЦНС, во 2-ю — с интравентрикулярными кровоизлияниями различной степени и перивентрикулярной лейкомаляцией.

Для получения нормативных показателей S-100 были использованы пробы сыворотки здоровых доношенных детей, а также 10 недоношенных детей без поражения ЦНС. Нормальные значения S-100 были следующие: 0,18—0,3 мкг/л.

Результаты и их обсуждение

Динамика концентрации белка S-100 представлена в табл. 2.

Таблица 1

Клиническая характеристика наблюдаемых детей

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Оценка по шкале Апгар, баллы:						
1—4	15	75	4	20	5	25
5—7	4	20	12	60	12	60
7—8	1	5	4	20	3	15
синдром угнетения ЦНС	19	95	19	95	18	90
Судороги	5	25	7	35	8	40
Кома	1	5	1	5	2	10

Таблица 2

**Динамика концентрации белка S-100
у наблюдаемых детей**

Возраст, сутки	S-100, мкг/л					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	1-я подгруппа	2-я подгруппа	1-я подгруппа	2-я подгруппа
1-е	0,93 ± 0,06 (1,12—1,16)	2,67 ± 0,04 (3,29—2,07)	0,92 ± 0,09 (1,62—0,53)	2,46 ± 0,06 (3,21—1,92)	0,87 ± 0,07 (1,35—0,54)	2,35 ± 0,02 (3,13—1,61)
3-и	0,86 ± 0,04 (1,13—0,58)	2,38 ± 0,03 (2,94—1,84)	0,73 ± 0,06 (1,00—0,46)	2,32 ± 0,06 (3,02—1,81)	0,79 ± 0,08 (1,35—0,45)	2,05 ± 0,03 (2,72—1,40)
7-е	0,77 ± 0,09 (1,10—0,43)	1,91 ± 0,03 (2,36—1,48)	0,63 ± 0,07 (0,99—0,35)	1,63 ± 0,05 (2,12—1,27)	0,59 ± 0,06 (0,95—0,36)	1,23 ± 0,03 (1,63—0,85)
14-е	0,64 ± 0,05 (0,82—0,43)	1,29 ± 0,03 (1,53—1,02)	0,40 ± 0,03 (0,52—0,24)	0,87 ± 0,01 (1,08—0,76)	0,41 ± 0,04 (0,58—0,26)	0,66 ± 0,02 (0,90—0,47)
21-е	0,49 ± 0,05 (0,73—0,22)	0,52 ± 0,01 (0,61—0,41)	0,31 ± 0,04 (0,48—0,19)	0,39 ± 0,002 (0,49—0,32)	0,32 ± 0,02 (0,40—0,23)	0,37 ± 0,02 (0,49—0,26)

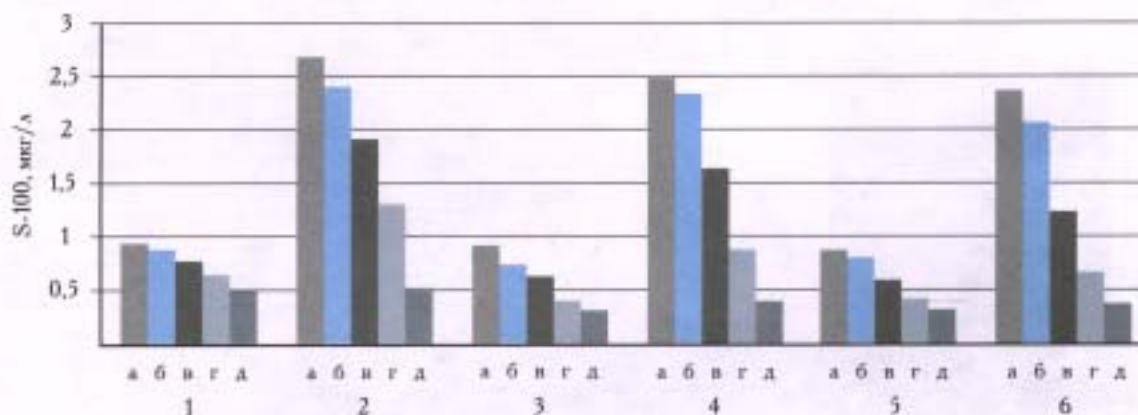


Рис. 1. Динамика концентрации белка S-100 в крови у детей различного гестационного возраста с перинатальным поражением ЦНС в неонатальном периоде.

1 — дети 1-й подгруппы 1-й группы, 2 — дети 2-й подгруппы 1-й группы, 3 — дети 1-й подгруппы 2-й группы, 4 — дети 2-й подгруппы 2-й группы, 5 — дети 1-й подгруппы 3-й группы, 6 — дети 2-й подгруппы 3-й группы, а — 1-е сутки, б — 3-и сутки, в — 7-е сутки, г — 14-е сутки, д — 21-е сутки.

При изучении динамики содержания белка S-100 у детей с перинатальным поражением ЦНС (рис. 1) было выявлено следующее: во всех группах отмечалось значительное увеличение его концентрации в первые 48 ч жизни, затем наблюдалось его постепенное снижение. Более высокие уровни белка S-100 у недоношенных детей 1-й группы могут служить показателями незрелости головного мозга. Сохранение повышенной концентрации S-100 связано с увеличением частоты формирования тяжелого поражения ЦНС, а также, возможно, с активной пролиферацией микроглии. Наиболее высокие уровни S-100 обратно коррелировали с неблагоприятным неврологическим прогнозом.

У детей 2-й подгруппы с развившимися постгипоксическими поражениями (в виде ВЖК и/или перивентрикулярной лейкомаляцией с последующей кистозной дегенерацией) значения сывороточной концентрации белка S-100 были выше на протяжении 1-го месяца жизни по сравнению с детьми, у которых не было выявлено аналогичных изменений на НСГ. Сроки регрессии неврологической симптоматики обратно коррелировали с сывороточным уровнем белка S-100, т. е. чем выше он был в первые 72 ч жизни, тем медленнее происходила нормализация функций ЦНС даже у детей без структурных изменений на НСГ. При сравнении скорости регрессии неврологической симптоматики с измене-

нием сывороточного уровня белка S-100 было выявлено, что восстановление показателей функциональной активности ЦНС происходило раньше, если в динамике на 14—21-е сутки жизни отклонение от нормы S-100 было не более 30%.

Катамнестическое наблюдение показало, что наиболее точные результаты получены при оценке индивидуальных показателей концентрации белка S-100 и градации групп по гестационному возрасту. Характер процесса (кровоизлияние или ишемия) оказывает влияние на показатели концентрации S-100: уровень белка S-100 у детей со структурными изменениями на НСГ был выше у детей раннего гестационного возраста с задержкой внутриутробного развития, острой асфиксией.

В качестве иллюстрации ниже приводим клинические примеры.

Ребенок М. родился 08.03.03 от матери 25 лет, страдающей хроническим аднекситом, ожирением, беременность III (I, II — медаборты), гестационный возраст 29 недель, масса тела при рождении 1440 г, рост 40 см, состояние при рождении тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью и поражением ЦНС, оценка по шкале Апгар 1/6 баллов. Забор крови осуществляли на 1-е и 3-и сутки жизни. Концентрация белка S-100 была соответственно 3,5 мкг/л и 2,8 мкг/л. Проведенная на



Рис. 2. НСГ ребенка М. (сканирование в коронарной плоскости) с двусторонним ВЖК III степени: гиперэхогенный очаг справа — геморрагический инфаркт.

3-и сутки НСГ выявила двустороннее ВЖК III степени с геморрагическим инфарктом справа (рис. 2). Ребенок умер на 5-е сутки.

Ребенок Н. родился 02.04.03 от женщины 35 лет, страдающей гипертонической болезнью, привычным невынашиванием, беременность VI, роды II, в анамнезе 4 выкидыша, гестационный возраст 30 недель. Экстренное кесарево сечение по поводу отслойки нормально расположенной плаценты. Масса тела при рождении 1640 г, рост 42 см, состояние при рождении тяжелое, оценка по шкале Апгар 4/7 баллов. ИВЛ с первых суток жизни в течение 5 дней. Забор крови осуществляли на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки жизни. Концентрация белка S-100 была соответственно 3,25; 3,2; 2,85; 1,8; 0,8 мкг/л. На нейросонографии на 3-и сутки жизни выявлено двустороннее ВЖК II степени, отмечалось повышение экзогенно-



Рис. 3. НСГ ребенка Н. (сканирование в парасагитальной плоскости через правый боковой желудочек): повышение эхогенности перивентрикулярной паренхимы, множественные кисты — перивентрикулярная лейкомаляция, кистозная форма.

сти перивентрикулярных областей. На 28-е сутки диагностирована перивентрикулярная лейкомаляция, кистозная форма (рис. 3).

Ребенок Д. родился 24.03.03 от женщины 33 лет, страдающей гиперфункцией щитовидной железы, беременность I, гестационный возраст 32 недели, масса тела при рождении 2300 г, рост 43 см, состояние при рождении средней тяжести, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов, к концу первых суток состояние ухудшилось за счет дыхательной недостаточности, ребенок был интубирован, ИВЛ в течение 3 суток. Концентрация белка S-100 на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки была следующей: 1,6; 1,5; 0,8; 0,55; 0,3 мкг/л соответственно. На нейросонографии было выявлено незначительное повышение эхогенности перивентрикулярных зон. К концу первого месяца при неврологическом осмотре выявлялись признаки легкого гипоксического поражения ЦНС, при осмотре в 3 месяца неврологической патологии не было выявлено, на НСГ патологии также не выявлено (рис. 4).



Рис. 4. НСГ ребенка Д. (сканирование в коронарной плоскости): структурной патологии не выявлено.

Заключение

Таким образом, наиболее лабильный и чувствительный к изменениям кальциевого гомеостаза белок S-100 одним из первых реагирует на

острую ишемию мозга, высвобождаясь из привычных связей. Обнаружение S-100 в сыворотке крови свидетельствует о его выходе в межклеточное пространство в результате разрушения нейрональных мембран, индуцированного внутриклеточным накоплением кальция и последующими реакциями глутамат-кальциевого каскада. Нарастание концентрации этого белка в сыворотке крови по срокам примерно соответствует разворачиванию реакций глутамат-кальциевого каскада.

Таким образом, у детей 48—72 ч жизни повышение уровня белка S-100 при тяжелом поражении ЦНС является прогностически неблагоприятным и позволяет использовать его как биохимический маркер повреждения ткани мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н. Н., Дегтярев Д. Н., Хачатрян А. В. и др. // Педиатрия. — 1998. — № 5. — С. 15—20.
2. Гурина О. И., Рябухин И. А., Рогаткин С. О. и др. // Педиатрия. — 1995. — № 3. — С. 15—19.
3. Гусев У. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М., 2001.
4. Петрухин А. С. // 2-й съезд РАСПМ. — М., 1997. — С. 3—4.
5. Anderson R. E., Hansom L. O., Nilson O. et al. // Neurosurgery. — 2001. — Vol. 48. — P. 1255—1258.
6. Distefano J., Curerri R., Betta P. et al. // Am. J. Perinatol. — 2002. — Vol. 19. № 6. — P. 317—322.
7. Fassbender K., Schmidt R. et al. // J. of Neur. Sciences. — 1997. — Vol. 148. — P. 101—105.
8. Freeman J. M., Nelson N. B. // Pediatrics. — 1988. — Vol. 82. — P. 240—249.
9. Garnett M. R., Blamire A. M., Corkill R. G. et al. // Brain. — 2002. — Vol. 123. — P. 2046—2054.
10. Gazollo D., Di Lorio R., Marinory E. et al. // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30. — P. 1356—1360.
11. Maschman J., Erb M. A., Heinemann M. K. et al. // Acta Paediatr. — 2000. — Vol. 89. — P. 533—535.
12. Michetti F., Gazollo D. S. // Clin Chem. — 2002. — Vol. 48, № 12. — P. 2097—2104.
13. Misslel U., Wiesmann M. et al. // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 1956—1960.
14. McAdory B. S., van Eldik L. G., Norden J. J. // Brain Res. — 1998. — Vol. 813. — P. 211—217.
15. Shaefer B. W., Helzmann C. W. // Trends Biochem. Sol. — 1996. — Vol. 21. — P. 134—140.
16. Wirts J. W., Duyn A. E., Geraerts S. D. et al. // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2003. — Vol. 88, № 1. — P. 67—69.
17. Zimmer D., B., Cornwall E., H., Landar A., Song W. // Brain Res. Bus. — 1995. — Vol. 37. — P. 417—429.