

И.Г. Михеева¹, О.Ю. Соколов², А.А. Яковлева¹, Н.Н. Золотов³, К.Н. Колясникова³,
Н.В. Кост², Т.Г. Верецагина¹, В.В. Анисимов⁴

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²ФГБУ Научный центр психического здоровья РАМН, ³ФГБУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, ⁴ГБУЗ Измайловская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы

Цель исследования – определение активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в сыворотке крови новорожденных детей с церебральной ишемией (ЦИ) I–II степени. Обследованы 114 детей на 4–5-й день жизни, из них 79 с ЦИ и 35 здоровых. Обнаружено повышение активности ДПП-4 у доношенных и недоношенных детей с ЦИ при сравнении со здоровыми. Отмечается снижение активности ДПП-4 у доношенных с ЦИ в сочетании с внутриутробной гипотрофией, при этом абсолютные значения превышали показатели здоровых. У доношенных с ЦИ при синдроме возбуждения активность ДПП-4 повышается, при синдроме угнетения – снижается. Таким образом, установлено влияние острой и хронической гипоксии на активность ДПП-4 и выявлена взаимосвязь ее активности с функциональным состоянием ЦНС.

Ключевые слова: дипептидилпептидаза-4, новорожденные дети, церебральная ишемия.

The aim of the study was the activity assessment of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) in blood serum of newborns with cerebral ischemia I–II (CI). 114 infants (79 with CI and 35 healthy infants) were examined in their 4–5th day of life. The activity of DPP-4 was increased in premature and mature infants with CI comparing to healthy group. The study has shown the decrease of DPP-4 activity in mature infants with CI on the background of antenatal hypotrophy, while the absolute value have been higher than in healthy infants. The DPP-4 activity increases in excitement syndrome, decreases in suppression syndrome. Thus, acute and chronic hypoxia has a significant influence on the DPP-4 activity, which is correlated with the functional status of CNS.

Key words: dipeptidyl peptidase-4, newborns, cerebral ischemia.

Одним из наиболее актуальных вопросов неонатологии является гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. В настоящее время гипоксия рассматривается как основной патогенетический фактор повреждения мозга плода и новорожденного [1]. При гипоксически-ишемическом поражении развивается воспалительная реакция, связанная с выделением медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов и свободных радикалов кислорода [2, 3]. Это приводит к запуску патобиохимических реакций, которые протекают во всех основных клеточных пулах нервной ткани и вызывают нейрональные нарушения, астроцитоз, микроглиальную активацию, а также сочетанные с ними изменения нейтрофилов, макрофагов и эндотелиальных клеток. Реактивные изменения нейтрофилов появляются уже через 6–8 ч

после развития ишемии, они вызваны активацией микроглии с резким повышением синтеза провоспалительных факторов и молекул клеточной адгезии [1]. Таким образом, возникает каскад патологических процессов, инициированных гипоксией и ишемией, что способствует дальнейшему повреждению паренхимы мозга в очагах поражения.

Наименее изученным вопросом современной перинатальной неврологии остается прижизненная оценка тех процессов, которые происходят в клетках нервной ткани при гипоксии в постнатальном периоде [1]. Поэтому изучение патогенеза гипоксически поврежденных ЦНС и поиск возможных новых подходов в их коррекции – важная практическая задача. В этой связи представляет интерес изучение регуляторных пептидов и ферментов их деградации, задейство-

Контактная информация:

Михеева Инна Григорьевна – д.м.н., проф. каф. пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Адрес: Россия, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 465-46-53, E-mail: inna_mikheeva@rambler.ru

Статья поступила 17.01.14, принята к печати 24.09.14.

ванных в патофизиологических процессах церебральных повреждений при гипоксии.

В последнее время важную роль в механизмах воспаления отводят протеолитическим ферментам, таким как дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4, CD26, E.C.3.4.14.5) [4–7]. ДПП-4 представляет собой мембраносвязанную сериновую протеазу, которая локализуется в тканях кишечника, печени, легких, почек, а также на Т-лимфоцитах крови, где фермент известен как CD26. ДПП-4 (CD26) – активационный антиген Т-лимфоцитов, экспрессия которого увеличивается при активации клеток [8]. ДПП-4 в определенных условиях отщепляется от мембран клеток и появляется в кровотоке в свободной растворимой форме. По данным литературы, ДПП-4 и ДПП-4-подобные пептидазы гидролизуют целый ряд хемо- и цитокинов, нейропептидов, иммунопептидов и пептидных гормонов, таких как субстанция P, нейропептид Y, пептид YY, антеростатин, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (GIP) и глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) [9–11]. Предполагается, что эта группа пептидаз может быть вовлечена в нейродегенеративные процессы, связанные с различными поражениями ЦНС, в т.ч. гипоксически-ишемического генеза. Так, в экспериментах на животных показано участие этой пептидазы в процессах воспаления и нейродегенерации при ишемическом поражении ЦНС [12]. Однако активность ДПП-4 при церебральной ишемии (ЦИ) у новорожденных детей ранее не изучалась. Поэтому целью нашей работы было определение активности ДПП-4 в сыворотке крови новорожденных и сопоставление ферментативной активности с клинико-лабораторными показателями доношенных и недоношенных детей с ЦИ I–II степени.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей Измайловской ДГКБ и в родильном доме № 20 г. Москвы. Под наблюдением находились 114 новорожденных детей, из них 79 с ЦИ I–II степени. Дети с ЦИ были распределены на 2 группы в зависимости от гестационного возраста. 1-ю группу составили 39 доношенных, 2-ю – 40 недоношенных 32–37 недель гестации. Среди детей

1-й группы мальчиков было 19, девочек – 20; во 2-й группе – 18 и 22 соответственно. Оценка по шкале Апгар в 1-й и 2-й группах составила на 1-й минуте 5–6 баллов, на 5-й минуте – 7 баллов. У доношенных детей средняя масса тела при рождении составила 3104 ± 117 г, длина $50,7 \pm 0,6$ см, у недоношенных детей – 2191 ± 55 г и $45,5 \pm 0,4$ см соответственно. В 1-й группе 18 детей родились с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), во 2-й группе – 23 ребенка. Группу сравнения (контрольная группа) составили 35 здоровых новорожденных детей.

Были проанализированы данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей, особенности течения беременности и родов. В группе матерей недоношенных детей оказалась выше частота осложнений течения беременности и родов по сравнению с группой матерей доношенных новорожденных (см. таблицу).

Всем детям проводили оценку клинической симптоматики, лабораторное (биохимический и клинический анализы крови в динамике), инструментальное обследование (нейросонография в динамике, рентгенография грудной клетки по показаниям), осмотр специалистов (окулист, невролог, оториноларинголог).

Критериями исключения явились дети с инфекционно-воспалительными заболеваниями, с наличием врожденных пороков развития, дети с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС, сроком гестации менее 32 недель.

Активность ДПП-4 определяли в сыворотке крови флуоресцентным методом. Забор крови проводили параллельно со взятием биохимического анализа крови на 4–5-е сутки жизни. Инкубационная смесь содержала: 20 мкл сыворотки крови, 760 мкл 0,02 М трис-HCl (pH 7,8), 1 мМ ЭДТА и 0,1 мМ дитиотреитола. Реакцию запускали 20 мкл субстрата Gly-Pro-7-amido-4-methyl-coumarine (1 мг/мл в диметилсульфоксиде). Инкубировали 20 мин при 37 °С. Реакцию останавливали добавлением 200 мкл 20% уксусной кислоты. Измерение флуоресценции в пробах проводили на спектрофлуориметре LS-5B (Perkin-Elmer) при 380/460 нм.

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ SPSS Statistics 17.0. Обработку полученных данных проводили с применением параметрических (t-критерий Стьюдента) и

Таблица

Характеристика матерей новорожденных детей наблюдаемых групп

Показатели		1-я группа (n=39)	2-я группа (n=40)
Возраст матери, годы		33±6	30±1
Первая беременность		20 (51,3%)	16 (40%)
Повторная беременность		19 (48,7%)	24 (60%)
Осложнения течения беременности	анемия	11 (28,2%)	15 (37,5%)
	гестоз	8 (20,5%)	13 (32,5%)
	угроза прерывания	17 (43,6%)	30 (75%)
Кесарево сечение		14 (35,9%)	21 (52,5%)
Самостоятельные роды		25 (64,1%)	19 (47,5%)

непараметрических (критерий Манна–Уитни) методов. Для оценки непараметрических данных использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Активность ДПП-4 в крови здоровых новорожденных детей 4–5 дней жизни составила $3,17 \pm 0,14$ нмоль/мин/мл и статистически значимо не отличалась от показателя пуповинной крови ($3,32 \pm 0,39$ нмоль/мин/мл), определенно нами ранее [13].

Активность ДПП-4 у доношенных новорожденных с ЦИ составила $5,84 \pm 0,4$ нмоль/мин/мл, она превышала ($p < 0,001$) показатели здоровых детей контрольной группы. Активность ДПП-4 у недоношенных детей с ЦИ была равна $5,77 \pm 0,26$ нмоль/мин/мл, что также статистически значимо выше ($p < 0,001$) величины этого показателя у здоровых новорожденных. При этом достоверных различий в активности ДПП-4 у доношенных и недоношенных детей, перенесших гипоксию, выявлено не было. Известно, что ДПП-4 (CD26) принимает участие в передаче на Т-лимфоцит активационного сигнала, который в конечном итоге приводит к пролиферации определенного клона клеток и продукции ими соответствующих цитокинов [8]. Таким образом, выявленное нами повышение активности ДПП-4 в ранний неонатальный период у детей с ЦИ отражает воздействие гипоксии, запускающей подобный процесс.

Известно, что хроническая гипоксия является одним из основных факторов ЗВУР плода. У 46% доношенных детей ЦИ сочеталась со ЗВУР, а уровень ДПП-4 в этой группе составил $4,82 \pm 0,53$ нмоль/мин/мл, что было достоверно ниже показателей доношенных детей с ЦИ без ЗВУР ($6,71 \pm 0,53$ нмоль/мин/мл, $p < 0,05$). При этом активность ДПП-4 как у детей без ЗВУР, так и со ЗВУР достоверно превышала показатели здоровых новорожденных детей ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно) (рис. 1). Выявленное снижение активности ДПП-4 у доношенных детей со ЗВУР при длительной гипоксии, по-видимому, является одним из механизмов долговременной адаптации. Большинство авторов указывают на существенные различия в воздействии острой и хронической гипоксии на состояние иммунной системы и неспецифических факторов защиты плода и новорожденного, отмечая при этом их зависимость, как от тяжести острой кислородной недостаточности, так и от длительности хронической гипоксии [14, 15]. Наиболее выраженные и длительно сохраняющиеся изменения иммунитета у новорожденных развиваются в условиях пролонгированной внутриутробной гипоксии [16].

Также исследовано влияние внутриутробной гипотрофии в сочетании с ЦИ на активность ДПП-4 у недоношенных детей, в группе которых ЗВУР была у 57,5%. Обнаружено, что у недоношенных детей со ЗВУР активность фермента

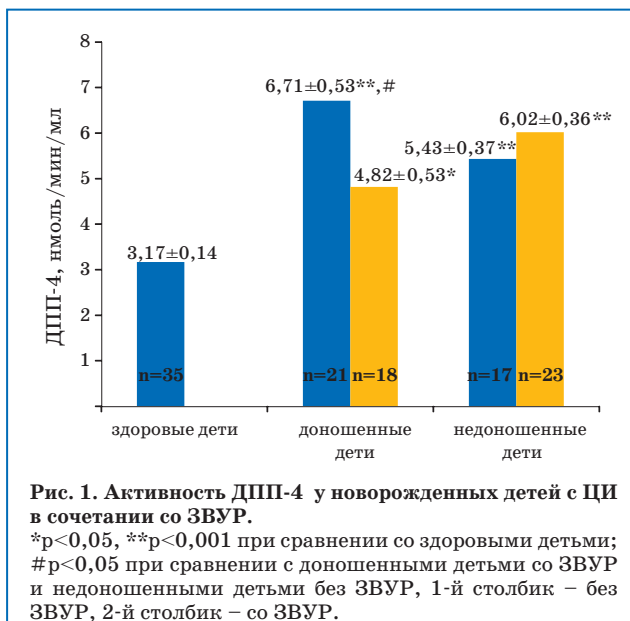


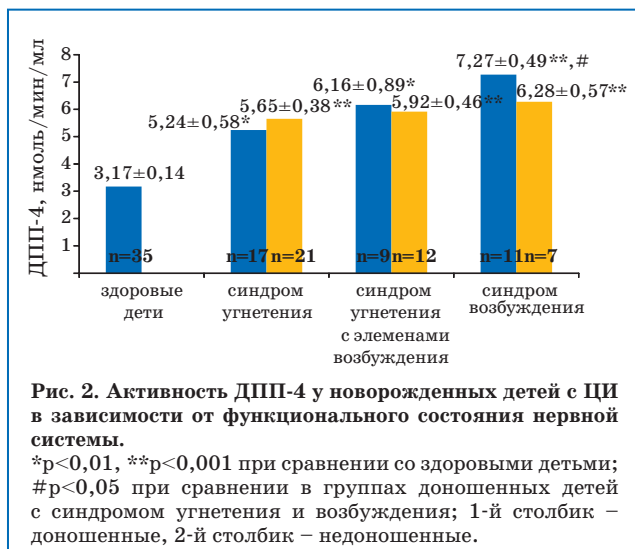
Рис. 1. Активность ДПП-4 у новорожденных детей с ЦИ в сочетании со ЗВУР.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ при сравнении со здоровыми детьми; # $p < 0,05$ при сравнении с доношенными детьми со ЗВУР и недоношенными детьми без ЗВУР, 1-й столбик – без ЗВУР, 2-й столбик – со ЗВУР.

составила $6,02 \pm 0,36$ нмоль/мин/мл, что статистически не отличается от показателя у недоношенных детей без ЗВУР ($5,43 \pm 0,37$ нмоль/мин/мл). Т.е. у недоношенных детей такой закономерности, как у доношенных, выявлено не было, что, видимо, связано с морфофункциональной незрелостью и быстрой истощаемостью адаптивных реакций. При этом так же как и у доношенных детей, оба значения ДПП-4 достоверно превышали показатель здоровых детей ($p < 0,001$) (рис. 1).

Сопоставляя активность ДПП-4 у доношенных и недоношенных детей без ЗВУР, выявлено, что при отсутствии ЗВУР активность ДПП-4 у доношенных детей достоверно выше, чем у недоношенных ($p < 0,05$) (рис. 1). По-видимому, более низкий показатель активности ДПП-4 у недоношенных детей с ЦИ свидетельствует о низкой функциональной зрелости и быстрой истощаемости иммунокомпетентных клеток у этих детей в ответ на ишемию. Известно, что у недоношенных детей снижены сывороточные концентрации IL10, а также уровни пролиферации Т-лимфоцитов и цитотоксичности естественных киллерных клеток, понижена стимулированная фитогемагглютинином продукция IL4. Причем степень снижения данных показателей прямо пропорциональна гестационному возрасту [17].

Клиническая неврологическая симптоматика у доношенных детей с ЦИ позволила выделить группу детей с синдромом возбуждения ЦНС, синдромом угнетения ЦНС и группу с синдромом угнетения с элементами возбуждения. Максимальная активность ДПП-4 обнаружена в группе детей с синдромом возбуждения. В этой группе она составила $7,27 \pm 0,49$ нмоль/мин/мл, что статистически значимо выше активности ДПП-4 у детей с синдромом угнетения – $5,24 \pm 0,58$ нмоль/мин/мл ($p < 0,05$). Показатель группы с синдромом угнетения с элементами возбуждения составил $6,16 \pm 0,89$ нмоль/мин/мл



и занимает промежуточное положение (рис. 2).

В группе недоношенных детей с ЦИ статистически значимых различий между функциональной активностью нервной системы (синдром угнетения, синдром возбуждения) и активностью ДПП-4 в сыворотке крови выявлено не было. Средние значения активности фермента были достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$) (рис. 2).

Таким образом, у доношенных детей с церебральной ишемией ДПП-4, по-видимому, оказывает регулирующее влияние на функциональную активность ЦНС. У недоношенных детей, возможно, эти регуляторные механизмы находятся в стадии созревания.

На следующем этапе изучали взаимосвязь исследуемой ферментативной активности ДПП-4 с показателями клинического и биохимического анализов крови. Показатели клинического анализа крови не выходили за рамки референтного диапазона нормы. Каких-либо корреляционных взаимосвязей с количеством иммунокомпетентных клеток, таких как лимфоциты, выявлено не было. Это говорит о том, что показатели ДПП-4 связаны не с количеством, а с функциональной активностью клеток. При этом выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между активностью ДПП-4 и уровнем эозинофилов в крови доношенных новорожденных с ЦИ ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

В группе доношенных и недоношенных детей с ЦИ выявлена прямая корреляционная зависимость активности ДПП-4 с концентрацией натрия в сыворотке крови ($r = 0,38$, $p < 0,05$ и $r = 0,53$, $p < 0,01$ соответственно). Обнаруженная закономерность не случайна. Известно, что гипоксия и ишемия вызывают нарушение метаболизма макроэргических соединений, в частности дефицит АТФ и креатинфосфата. Эти изменения закономерно приводят к деполяризации мембраны нейрона с накоплением ионов K^+ во внеклеточном пространстве, а Na^+ и Ca^{++} – в внутриклеточном, что приводит к накоплению воды с последующим отеком и набуханием нейрона [18].

Представляет интерес анализ связи функциональных показателей печени и активности ДПП-4. Согласно данным литературы, активность ДПП-4 в сыворотке крови взрослых может быть клинически значимым, ранним и более точным маркером холестаза [19]. У недоношенных детей незрелость системы глюкуронилтрансферазы, ее угнетение в условиях гипоксии, незрелость всех этапов печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот, высокая концентрация желчных кислот в печеночной желчи приводят к более раннему и выраженному подъему свободного билирубина [20] и предрасполагают к развитию конъюгационной желтухи и холестаза. В группе недоношенных детей с ЦИ частота встречаемости желтухи и нарастания уровня билирубина была статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у доношенных. Мы проверили наличие корреляционной зависимости между активностью ДПП-4 и показателями функционального состояния печени, такими как желтуха, уровень билирубина, активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. В группе доношенных детей с ЦИ корреляционной зависимости функциональных показателей печени и активности ДПП-4 не выявлено. У недоношенных детей с ЦИ обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь активности ДПП-4 с активностью аминотрансфераз: АЛТ ($r = -0,39$, $p < 0,05$) и АСТ ($r = -0,38$, $p < 0,05$). Этот вопрос требует дальнейшего изучения, чтобы сделать окончательные выводы.

У доношенных и у недоношенных детей с ЦИ была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между активностью ДПП-4 и содержанием альбумина в сыворотке крови ($r = -0,4$, $p < 0,05$, $r = -0,33$, $p < 0,05$ соответственно). Механизм такой взаимосвязи остается нераспознанным. Однако хорошо известно, что альбумин синтезируется в печени и составляет до 60% всех белков плазмы крови. У новорожденных, в большей степени недоношенных, синтез альбуминов снижен за счет морфофункциональной незрелости печеночных клеток и снижения белково-синтетической функции печени. Уровень альбумина в сыворотке крови отражает состояния питания организма человека в целом. В работах последних лет [21] обнаружена взаимосвязь между состоянием питания и активностью ДПП-4. Было показано снижение уровня ДПП-4 сыворотки крови у взрослых больных с нервной анорексией и булимией. Таким образом, выявленная нами взаимосвязь между активностью ДПП-4 у новорожденных с ЦИ и содержанием альбумина в сыворотке крови, по-видимому, не случайна, однако механизм данной зависимости требует дальнейшего изучения.

Заключение

Впервые у доношенных и недоношенных новорожденных с ЦИ изучена активность ДПП-4 в сыворотке крови и обнаружено ее повышение.

Рост активности ДПП-4 (CD26) у детей с ЦИ связан, по-видимому, с активацией их иммунной системы в ответ на гипоксический стресс.

У доношенных детей с ЦИ в сочетании с внутриутробной гипотрофией выявлено снижение активности ДПП-4, при этом абсолютные показатели активности фермента оставались выше значений здоровых новорожденных. Предполагается, что снижение активности ДПП-4 может быть связано с адекватной компенсаторной реакцией организма доношенного ребенка в ответ на затянувшуюся хроническую внутриутробную гипоксию. Интересно, что у недоношенных детей с ЦИ подобная реакция не прослеживается в связи с морфофункциональной незрелостью.

У доношенных детей нами впервые обнаружена взаимосвязь между активностью ДПП-4 и функциональным состоянием ЦНС при гипок-

сии. При синдроме возбуждения активность ДПП-4 повышается, а при синдроме угнетения – снижается. Данная зависимость отсутствовала у недоношенных детей с ЦИ. Таким образом, у доношенных детей с ЦИ ДПП-4, по-видимому, оказывает регулирующее влияние на функциональную активность ЦНС. У недоношенных детей, возможно, эти регуляторные механизмы находятся в стадии созревания.

Итак, полученные данные свидетельствуют об участии ДПП-4 в адаптивных реакциях организма ребенка и ее регулирующем влиянии при гипоксическом поражении ЦНС, патологическими звеньями которого являются воспаление и нейродегенерация. Проведенные исследования открывают возможные перспективы поиска лекарственных средств из группы ингибиторов ДПП-4 для профилактики последствий и лечения ЦИ у новорожденных детей.

Литература

1. *Голосная Г.С.* Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2009: 128 с.
2. *Iadecola C, Alexander M.* Cerebral ischemia and inflammation. *Curr. Opin. Neurol.* 2001; 14 (1): 89–94.
3. *Nedergaard M, Dirnagl U.* Role of glial cells in cerebral ischemia. *Glia.* 2005; 50 (4): 281–286.
4. *Fleischer B.* CD26: a surface protease involved in T-cell activation. *Immunol. Today.* 1994; 15 (4): 180–184.
5. *De Meester I, Korom S, Van Damme J, Scharpe S.* CD26, let it cut or cut it down. *Immunol. Today.* 1999; 20 (8): 367–375.
6. *Sedo A, Malik R.* Dipeptidyl peptidase IV-like molecules: homologous proteins or homologous activities? *Biochim. Biophys. Acta.* 2001; 1550 (2): 107–116.
7. *Gorrell MD.* Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clin. Sci. (Lond)* 2005; 108 (4): 277–292.
8. *Локишина Л.А.* Протеиназы плазматической мембраны лимфоидных клеток и их биологические функции. *Биоорганическая химия.* 1998; 24 (5): 323–331.
9. *Kahne T, Lendeckel U, Wrenger S, et al.* Dipeptidyl peptidase IV: a cell surface peptidase involved in regulating t cell growth. *Int. J. Mol. Med.* 1999; 4 (1): 3–15.
10. *Lambeir M, Durinx C, Scharpe S, De Meester I.* Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2003; 40 (3): 209–214.
11. *Ansorge S, Reinhold D.* Immune peptides related to dipeptidylaminopeptidase IV/CD26. In: *Kastin AJ., ed.* The handbook of biologically active peptides. Amsterdam: Academic Press, 2006: 567–572.
12. *Rohnert P, Schmidt W, Emmerlich P, et al.* Dipeptidyl peptidase IV, aminopeptidase N and DPPIV/APN-like proteases in cerebral ischemia. *J. Neuroinflammation.* 2012; 9: 44.
13. *Михеева И.Г., Соколов О.Ю., Яковлева А.А. и др.* Активность биохимического маркера родового стресса – дипептидилпептидазы-4 в сыворотке крови здоровых новорожденных детей и их матерей. *Педиатрия.* 2013; 92 (2): 6–10.
14. *Сафарова А.Ф., Кулиев Н.Д.* Особенности нарушений иммунного статуса новорожденных детей с перинатальной гипоксией. *Медицинские новости.* 2010; 12: 23–25.
15. *Неделько В.П., Качалова О.С., Знаменская Т.К.* Некоторые показатели системы иммунитета у новорожденных, перенесших хроническую гипоксию. *Иммунология репродукции: Тезисы докладов 3-го Всесоюзного симпозиума с международным участием.* Киев, 1987: 187–188.
16. *Калиничева В.И.* Особенности иммунитета у новорожденных в норме и патологии. Учебное пособие. СПб.: ИПМИ, 1995: 58 с.
17. *Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С.* Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей. *International Journal on Immunorehabilitation.* 2000; 2 (1): 175–185.
18. *Пальчик А.Б., Шабалов Н.П.* Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ, 2011: 272 с.
19. *Perner F, Gyuris T, Rakoczy G, et al.* Dipeptidyl peptidase activity of CD26 in serum and urine as a marker of cholestasis: experimental and clinical evidence. *J. Lab. Clin. Med.* 1999; 134 (1): 56–67.
20. *Неонатология: национальное руководство.* Н.Н. Володин, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 848 с.
21. *Van West D, Monteleone P, Di Lieto A, et al.* Lowered serum dipeptidyl peptidase IV activity in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000; 250 (2): 86–92.