

УДК 616.8+616-097]-053.1

УРОВЕНЬ НЕЙРОТРОПНЫХ АУТОАНТИТЕЛ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ С НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ-ИШЕМИИ

Т.Г. Мордовина

ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Минск, Беларусь

Несмотря на накопленный огромный экспериментальный и клинический материал, поиск специфических и неспецифических маркеров патологии нервной системы продолжается до сих пор. Наиболее перспективным в диагностике на ранних стадиях патологических процессов, развивающихся в нервной ткани, оказалось направление, базирующееся на разработке методов определения в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости различных нейроспецифических белков (НСБ) и аутоантител (ААТ) к ним. Установлено, что у новорожденных с перинатальным повреждением ЦНС (гипоксически-ишемического генеза), в остром периоде выявляется повышенное содержание НСБ и ААТ к ним. Временный подъем уровня аутоантител у новорожденных с перинатальным повреждением ЦНС в остром периоде рассматривается как защитная, компенсаторная реакция организма. В этом случае аутоиммунитет выполняет свое прямое назначение – удаление фрагментов собственных погибших клеток нервной ткани. У детей с грубой задержкой моторного развития, детским церебральным параличом, гидроцефалией в возрасте первых двух лет жизни выявлена тенденция к повышению АТ и их функциональных противовесов ко всем исследуемым нейробелкам (S-100, GFAP, ОБМ, ФРН). Стойкая повышенная продукция нейротропных антител в отдаленном от случая гипоксии-ишемии периоде у обследованных нами детей говорит о продолжающемся патологическом процессе в нервной ткани с вовлечением аутоиммунитета.

Ключевые слова: патология центральной нервной системы (ЦНС), перинатальная гипоксия-ишемия, дети первых двух лет жизни, нейротропные аутоантитела, аутоиммунитет.

The neural system dysfunctions are usually accompanied by the immune changes; in particular, changes in the serum contents of natural autoantibodies against nervous cells proteins (Poletaev). It has been proved that newborns after perinatal CNS damage have increased level of autoantibodies against nervous cells proteins and such level depend on severity of CNS pathology. Some scientists think that temporary elevation of neurotropic level autoantibodies is compensatory mechanism after acute pathology process (dysfunction of blood-brain barrier after hypoxia-ischemia). But, it is well known that increasing auto-antibodies level can cause and support autoimmune diseases. Under supervision there were 101 children with CNS pathology of different severity (caused by perinatal hypoxia-ischemia) in the age of 4-24 months. Neurotropic auto-antibodies (S100, GFAP, MBP, NGF) level have been analyzed. Children with cerebral palsy, severe delay in motor development, hydrocephaly, and movement disorders had increased levels of neurotropic autoantibodies and antiidiotypic antibodies. This proves that pathological process caused by perinatal hypoxia-ischemia proceeds with autoimmunity involvement.

Key words: CNS pathology, perinatal hypoxia-ischemia, children in the first 2 years of life, neurotropic autoantibodies, autoimmunity.

Несмотря на накопленный огромный экспериментальный и клинический материал, поиск специфических и неспецифических маркеров патологии нервной системы продолжается до сих пор.

Наиболее перспективным в диагностике на ранних стадиях патологических процессов, развивающихся в нервной ткани, оказалось направление, базирующееся на разработке методов определения в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости различных нейроспецифических белков (НСБ) и аутоантител (ААТ) к ним [1].

Данный метод основан на том, что любой патологический процесс в мозге приводит не только к гибели нервных клеток, но и к локализованному или генерализованному нарушению структурно-функциональной целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). При этом содержащиеся внутри клеток нейроспецифические белки проникают через ГЭБ в венозную кровь, что делает возмож-

ным определение их в сыворотке при использовании высокочувствительных нейрохимических и нейроиммунологических методов [2].

Так, белок альфа-глобулин мозга (α2-BG) определяют в крови взрослых и детей старшего возраста при ряде нервно-психических заболеваний, таких как фебрильная шизофрения, инсульты, черепно-мозговая травма, нейроинфекции, опухоли головного мозга и др. [3, 4].

Глиофибрилярный кислый протеин – GFAP (компонент астроцитарных глиоцитов) выявляют при опухолях центральной нервной системы (ЦНС) астроцитарного происхождения, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, ишемических и травматических поражениях ЦНС, а также при других нервно-психических заболеваниях у взрослых и детей старшего возраста. Определение GFAP в сыворотке крови, цереброспинальной жидкости используют для оценки тяжести повреждения та-

кого клеточного пула, как астроцитарные глиоциты, являющегося одним из ключевых компонентов ГЭБ [3, 5].

Нейроспецифическая енолаза (NSE) содержится преимущественно в цитоплазме и дендритах нейронов и на сегодняшний день считается одним из наиболее специфических маркеров их поражения. Отмечено повышение уровня NSE при наличии опухолей нейроэктодермального происхождения, что сопровождается гиперпродукцией этого НСБ. Наконец, в последнее время NSE была идентифицирована как нейротрофный фактор, способствующий (в определенных дозах) выживанию культуры клеток нервной ткани [3, 6].

Подавляющее большинство НСБ в той или иной степени обладает свойствами ауто-антигенов, их контакт с иммунокомпетентными клетками в крови в большинстве случаев сопровождается образованием аутоантител (ААТ) [7].

Первичные дисфункции нервной системы часто сопровождаются иммунными изменениями и, в частности, аномалиями в сывороточном содержании естественных ААТ к белкам нервных клеток (нейротропных ААТ) [8]. При этом остается не до конца понятным – являются ли подобные изменения адаптивными или патологическими по своей сути?

Существует мнение, что образовавшиеся в результате повреждения нервной ткани противомозговые антитела или их иммунные комплексы способны вторично повреждать структурные компоненты ГЭБ и, проникая через поврежденный барьер в мозг, вызывать его аутоиммунное поражение [7, 8].

Литературные данные свидетельствуют о том, что генерализованное и транзиторное увеличение сывороточного содержания нейротропных ААТ характерно для пациентов с хорошей реабилитацией нарушенных функций центральной нервной системы (ЦНС). В то же время, преждевременное снижение или, напротив, чрезмерно длительное сохранение повышенной иммунореактивности ААТ к нейробелкам (S100, GFAP, MP-65 и NGF) типично для больных, у которых сохраняются выраженные неврологические дефекты. Эти наблюдения позволяют предполагать, что существенный рост сывороточной иммунореактивности ААТ к нейробелкам в остром периоде и сохранение этих показателей в течение нескольких недель, сменяемое нормализацией их уровня, является адаптивно-компенсаторной реакцией иммунной системы, направленной на поддержание (восстановление) нарушенных нервных функций [9].

Не исключено, что позитивное влияние сбалансированного транзиторного повышения сывороточного содержания нейротропных ААТ обусловлено нейротрофической и ростстимулирующей активностью. В то же время, неадекватные по интенсивности и/или длительности изменения в содержании

нейротропных ААТ могут быть связаны с углублением нарушений, т.е. оказывать негативные влияния на функции нервных клеток [10, 11].

Определение уровня НСБ и ААТ к ним в сыворотке крови нашло применение в неонатологии и педиатрии. Установлено, что у новорожденных с перинатальным повреждением ЦНС (гипоксически-ишемического генеза) в остром периоде выявляется повышенное содержание НСБ (НСЕ, ОБМ и GFAP) и ААТ к ним [12]. При этом значения выше указанных показателей и их динамика коррелируют со степенью тяжести перинатального поражения ЦНС. [13].

Таким образом, определение уровня нейроспецифических белков и аутоантител к ним при различной патологии ЦНС остается актуальной задачей и открывает принципиально новые возможности как для понимания патогенеза, так и для ранней диагностики и коррекции выявленных нарушений. Доклиническая диагностика позволяет своевременно вмешаться в патологический процесс, минимизировать очаг повреждения, восстановить нервную деятельность и, тем самым, снизить риск развития инвалидизирующих последствий.

Нейроиммунологические показатели сыворотки крови уже используются в качестве критериев ранней диагностики и прогнозирования церебральных нарушений у новорожденных и у взрослых. Задачей нашего исследования было определить уровень ААТ к белкам нервной ткани у детей первых двух лет жизни с неврологической патологией, вследствие перенесенного перинатального поражения ЦНС, для оценки аутоиммунных реакций организма с направленностью к антигенам нервной ткани.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 101 ребенок в возрасте от 3-х месяцев до 2-х лет с неврологической патологией, вызванной перенесенным перинатальным поражением ЦНС гипоксически-ишемического генеза (основная группа). В контрольную группу вошли 30 здоровых детей.

Дети с неврологической патологией проходили курс лечения в педиатрическом отделении для детей первого года жизни с перинатальной патологией нервной системы, с врожденной и наследственной патологией ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Состояние здоровья детей оценивали на основании клинического осмотра, с учетом неврологического статуса, а также результатов инструментального исследования головного мозга (УЗИ, КТ, ЭЭГ).

Для оценки аутоиммунных реакций организма с направленностью к антигенам нервной ткани в сыворотке крови определяли уровень идиотипических (АТ1) и антиидиотипических (АТ2) антител класса IgG к белкам клеток нервной ткани (S-100, GFAP, ОБМ, ФРН – фактор роста нервов) с помощью тест-системы ИФА-НЕЙРО-АТ (ООО «Биофармтест», Россия) методом ИФА.

Принцип работы данной тест-системы состоит в следующем. В лунках планшета, на поверхности которых сорбированы соответствующие антигены, после добавления разведенных контрольной сыворотки и анализируемых проб сыворотки крови и их инкубации, устанавливается равновесие между связанными и свободными антителами к соответствующим антигенам. После удаления содержимого лунок и внесения в них раствора конъюгата кроличьих антител к IgG человека с пероксидазой хрена на связанных антителах происходит сорбция молекул конъюгата в количестве, прямо пропорциональном количеству связавшихся антител. После удаления избытка несвязанного конъюгата проводится ферментативная реакция для определения активности пероксидазы, входящей в состав конъюгата. Регистрация результатов (оптическая плотность раствора в лунке) цветовой ИФА-реакции осуществляется с помощью фотометра вертикального сканирования при длине волны 450 нм в течение 5-10 мин после остановки реакции. Затем рассчитывается относительная иммунореактивность (М) определяемых АТ1 и АТ2 в анализируемых пробах, выраженная в условных единицах (усл. ед.) от иммунореактивности контрольной сыворотки, принятой за 100 усл. ед. по формуле:

$$M = I(a_n) \cdot 100 / I(k_n)$$

где: $I(a_n)$ – величина оптической плотности анализируемого образца сыворотки крови в лунках, содержащих антиген n; $I(k_n)$ – величина оптической плотности контрольной сыворотки в лунках, содержащих антиген n.

Для каждого исследуемого белка рассчитывается соотношение АТ1 / АТ2 по формуле:

$$K = M2 / M1 \text{ – соотношение АТ1 / АТ2}$$

Набор ИФА-НЕЙРО-АТ предназначен для клинической диагностики в неврологии, психиатрии и педиатрии.

Естественные антитела к белкам S-100, GFAP, ОБМ, ФРН и их функциональные противовесы – специфические антиидиотипические антитела – являются нормальными компонентами сыворотки крови и синтезируются у всех здоровых лиц в строго определенных количествах, мало подверженных индивидуальным колебаниям. Стойко нарушенная продукция указанных антител может сопровождать или предшествовать формированию и клинической манифестации разных форм патологии центральной и/или периферической нервной системы.

Транзиторное аномальное повышение или снижение сывороточного содержания АТ1 и АТ2 к указанным антигенам (без неврологической симптоматики) может наблюдаться при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях и хронических вирусных инфекциях; через 4-6 недель отмечается нормализация этих показателей.

Отбор детей для исследования проводился с учетом всех факторов, которые могли повлиять на

результаты иммунологических тестов. Из группы обследованных исключались дети с острыми инфекционно-воспалительными процессами, хроническими очагами инфекции, во время вакцинации, с генетически обусловленными иммунологическими нарушениями. У детей с неврологической патологией иммунологическое исследование осуществлялось до начала лекарственной терапии.

Компьютерная обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием стандартной лицензионной программы «Statistika 6.0». Определялось среднее значение показателей (M), стандартное отклонение средней величины (SD), стандартная ошибка среднего значения (m). Оценка статистической достоверности величин показателей и различий рассмотренных выборок проводилась по критерию Стьюдента (при правильном распределении величин показателей), критерию Манна-Уитни (при неправильном распределении величин показателей), с использованием уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценка неврологического статуса у детей первых двух лет жизни, перенесших перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, выявила неврологическую патологию, различную по характеру поражения и степени тяжести.

Согласно классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни [14], дети из основной группы имели следующие клинические синдромы. Среди 101 обследованного ребенка у 15 (14,8%) диагностировали тяжелую форму нарушения моторного развития (формирующиеся и сформированные ДЦП), задержку моторного развития (ЗМР) различной степени тяжести выявили у 70 (69,3%) детей: легкие ЗМР – 5 (5,1%); средней тяжести – 50 (49,5%); тяжелые – 15 (14,8%). Двигательные нарушения (парезы, параличи) имели 10 (9,9%) детей. У 6 (5,9%) детей была гидроцефалия.

У 20 (19,8%) детей из 101 также наблюдался судорожный синдром, у 8 (7,9%) – гипертензионно-гидроцефальный синдром, 5 (4,9%) детей имели бульбарные нарушения.

При оценке нервно-психического развития детей основной группы у 41 (40,6%) ребенка из 101 диагностировали задержку психического развития.

По тяжести неврологических нарушений, вызванных перенесенным перинатальным поражением ЦНС, дети основной группы условно были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 55 детей с задержкой моторного развития легкой и средней степени тяжести. Во вторую подгруппу – 46 детей с грубой задержкой моторного развития, детским церебральным параличом, гидроцефалией.

Проанализировав результаты инструментальных исследований головного мозга у детей с неврологической патологией, нами получены следу-

ющие результаты. Патологические изменения при УЗИ были выявлены у 46 (83,6%) детей из 55 в 1 подгруппе и у 44 (95,7%) из 46 детей во 2 подгруппе.

Изменения при КТ имели 2 (3,6%) детей из 55 в 1 подгруппе и 6 детей (13%) из 46 – во второй подгруппе. Патологическая ЭЭГ была зафиксирована у 12 (22%) из 55 детей в 1 подгруппе и у 9 (19,6%) из 46- во второй подгруппе.

При сравнительном анализе частота выявления патологических изменений при УЗИ, КТ и ЭЭГ достоверно не различалась у детей с различными по тяжести неврологическими нарушениями. Таким образом, наличие патологических изменений при инструментальном исследовании не всегда соответствует тяжести неврологической патологии, что требует использования более информативных методов диагностики.

В результате иммунологического исследования 131 ребенка получены данные об уровне идиотипических (АТ1) и антиидиотипических (АТ2) антител класса IgG к белкам клеток нервной ткани (S-100, GFAP, ОБМ, ФРН).

Анализ полученных иммунологических показателей у детей с неврологическими нарушениями из 1 и 2 подгрупп проводился относительно группы контроля и между подгруппами.

При сравнении данных о содержании АТ1 и АТ2 к белкам нервной ткани S-100, GFAP, ОБМ, ФРН выявлены следующие особенности (таблица 1).

Сравнительный анализ уровней аутоантител и их противовесов к белкам нервной ткани в сыворотке крови детей с легкими и среднетяжелыми неврологическими нарушениями относительно группы контроля не выявил статистически значимых различий по исследуемым показателям. Так, уровень АТ1 к нейробелку S-100 в контрольной группе и 1 подгруппе составил $85,3 \pm 22,39$ против $78,9 \pm 28,36$, ($p=0,190$), содержание АТ2 было $86,6 \pm 21,37$ против $78,3 \pm 29,09$, ($p=0,080$). Уровень АТ1 к GFAP в вышеуказанных группах составил $86,9 \pm 24,58$ против $77,2 \pm 31,48$, ($p=0,060$) и АТ2 – $85,2 \pm 24,09$ против $84,1 \pm 44,50$ ($p=0,350$), соответственно. Содержание АТ1 и АТ2 к ОБМ было $84,8 \pm 23,96$ против $76,5 \pm 34,92$ ($p=0,090$) и $83,3 \pm 25,66$ против $83,8 \pm 40,33$ ($p=0,080$). Уровень АТ1 и АТ2 к ФРН в сравниваемых группах был $102,3 \pm 27,89$ против $95,3 \pm 38,74$ ($p=0,150$) и $95,7 \pm 26,86$ против $94,4 \pm 36,22$ ($p=0,577$).

После сравнительного анализа уровней АТ1 и АТ2 к белкам нервной ткани в сыворотке крови детей с тяжелыми неврологическими нарушениями относительно группы контроля было установлено следующее. У детей с тяжелыми неврологическими нарушениями относительно детей без неврологических нарушений имеется повышенное содержание АТ1 и АТ2 ко всем исследуемым белкам нервной ткани. Полученные результаты в группах имели статистически значимые различия.

Таблица 1 – Содержание АТ1 и АТ2 ($M \pm m$) к белкам нервной ткани S-100, GFAP, ОБМ, ФРН в группе здоровых детей, в подгруппах 1 и 2

Название признака	Контрольная группа	1	2
	n=30	подгруппа n=55	подгруппа n=46
N п/п	1	2	3
уровень АТ1 к белку S100 (усл. ед.)	$85,3 \pm 22,39$	$78,9 \pm 28,36$	$111,6 \pm 43,18$
Значение p	$P_{1,2}=0,190$	$P_{1,3}=0,009$	$P_{2,3}<0,001$
уровень АТ2 к белку S100 (усл. ед.)	$86,6 \pm 21,37$	$78,3 \pm 29,09$	$110,8 \pm 45,41$
Значение p	$P_{1,2}=0,080$	$P_{1,3}=0,030$	$P_{2,3}=0,027$
АТ1/АТ2 (усл. ед.)	$1,02 \pm 0,13$	$1,0 \pm 0,17$	$0,96 \pm 0,15$
уровень АТ1 к GFAP (усл. ед.)	$86,9 \pm 24,58$	$77,2 \pm 31,48$	$105,5 \pm 42,03$
Значение p	$P_{1,2}=0,060$	$P_{1,3}=0,009$	$P_{2,3}<0,001$
уровень АТ2 к GFAP (усл. ед.)	$85,2 \pm 24,09$	$84,1 \pm 44,50$	$110,8 \pm 46,99$
Значение p	$P_{1,2}=0,350$	$P_{1,3}=0,027$	$P_{2,3}=0,016$
АТ1/АТ2 (усл. ед.)	$0,96 \pm 0,09$	$1,06 \pm 0,24$	$1,03 \pm 0,15$
уровень АТ1 к ОБМ (усл. ед.)	$84,8 \pm 23,96$	$76,5 \pm 34,92$	$117,5 \pm 50,32$
Значение p	$P_{1,2}=0,090$	$P_{1,3}=0,002$	$P_{2,3}<0,001$
уровень АТ2 к ОБМ (усл. ед.)	$83,3 \pm 25,66$	$83,8 \pm 40,33$	$118,4 \pm 55,88$
Значение p	$P_{1,2}=0,080$	$P_{1,3}=0,006$	$P_{2,3}=0,001$
АТ1/АТ2 (усл. ед.)	$0,99 \pm 0,18$	$1,09 \pm 0,22$	$0,98 \pm 0,13$
уровень АТ1 к ФРН (усл. ед.)	$102,3 \pm 27,89$	$95,3 \pm 38,74$	$146,1 \pm 60,04$
Значение p	$P_{1,2}=0,150$	$P_{1,3}=0,001$	$P_{2,3}<0,001$
уровень АТ2 к ФРН (усл. ед.)	$95,7 \pm 26,86$	$94,4 \pm 36,22$	$141,2 \pm 59,15$
Значение p	$P_{1,2}=0,577$	$P_{1,3}=0,001$	$P_{2,3}=0,001$
АТ1/АТ2 (усл. ед.)	$0,96 \pm 0,22$	$1,01 \pm 0,21$	$0,97 \pm 0,19$

Примечание: $p_{1,2}$ - уровень статистической значимости различий между контрольной и 1 подгруппой; $p_{1,3}$ - уровень статистической значимости различий между контрольной и 2 подгруппой; $p_{2,3}$ - уровень статистической значимости различий между 1 и 2 подгруппами

В группе детей с тяжелыми неврологическими нарушениями уровень АТ1 к белку S-100 составил $111,6 \pm 43,18$, тогда как в группе контроля он был $85,3 \pm 22,39$, ($p=0,009$), уровень АТ2 был $110,8 \pm 45,41$ против $86,6 \pm 21,37$, ($p=0,030$). Уровень АТ1 к GFAP в сравниваемых группах составил $105,5 \pm 42,03$ против $86,9 \pm 24,58$, ($p=0,009$) и АТ2 – $110,8 \pm 46,99$ против $84,1 \pm 44,50$ ($p=0,027$), соответственно. Содержание АТ1 и АТ2 к ОБМ было $117,5 \pm 50,32$ против $84,8 \pm 23,96$ ($p=0,002$) и $118,4 \pm 55,88$ против $83,3 \pm 25,66$ ($p=0,006$). Уровень АТ1 и АТ2 к ФРН в вышеуказанных группах составил $146,1 \pm 60,04$ против $102,3 \pm 27,89$ ($p=0,001$) и $141,2 \pm 59,15$ против $95,7 \pm 26,86$ ($p_{1,3}<0,001$), соответственно.

Статистически значимые различия по уровню АТ1 и АТ2 ко всем исследуемым белкам найдены между группами детей с различными по тяжести неврологическими нарушениями. У детей с тяжелой неврологической патологией относительно детей с менее тяжелой патологией имеется повышенное содержание АТ1 и АТ2 к белкам нервной ткани (S-100, GFAP, ОБМ, ФРН). (Таблица 1).

Таким образом, выявленная тенденция к повышению АТ и их функциональных противовесов ко всем исследуемым нейробелкам (S-100, GFAP, ОБМ, ФРН) только в подгруппе детей с грубой задержкой моторного развития, детским церебральным параличом, гидроцефалией в возрасте первых

двух лет жизни указывает на вовлечение аутоиммунных реакций в патогенез этих заболеваний нервной системы.

Вывод

По данным литературы, временный подъем уровня аутоантител у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС гипоксически-ишемического генеза в остром периоде рассматривается как защитная, компенсаторная реакция организма. В этом случае аутоиммунитет выполняет свое прямое назначение – удаление фрагментов собственных погибших в результате гипоксии-ишемии клеток нервной ткани.

Стойкая повышенная продукция нейротропных антител в отдаленном от случая гипоксии-ишемии периоде у обследованных нами детей говорит о продолжающемся патологическом процессе в нервной ткани с вовлечением аутоиммунитета, что еще раз подчеркивает актуальность нашего исследования.

Литература

1. Рогаткин, С. О. Перспективы иммунохимического определения нейроспецифических белков для диагностики перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных / С. О. Рогаткин [и др.] // Педиатрия. – 2001. – №4. – С. 35-42.
2. Бредбери, М. Концепция гематоэнцефалического барьера. / М. Бредбери // Пер. с англ. – Москва, 1983. – С. 480
3. Березин, В. А. Специфические белки нервной ткани. / В. А. Березин, Я. В. Белик // – Киев, 1990. – С. 264.
4. Poletaev, A. B. Humoral immunity changes during schizophrenia, epilepsy and multiple sclerosis. / A. B. Poletaev [et al] // Soc. Neuroscience. – 1999, v. 25, pt.1. – P. 698.
5. Krasnopolsky, V.I. Anti-S100 and anti-GFAP autoantibodies in healthy newborns and newborns with nervous system anomalous excitability. / V. I. Krasnopolsky [et al.] // 13th Congr. Europ. Assoc. Gynaecology & Obstetric, Jerusalem, May 10-14, 1998; Book of Abstracts. – P. 71.
6. Poletaev, A. B. Dialectics and Implications of Natural Neurotropic Autoantibodies in Neurological Disease and Rehabilitation. / A. B. Poletaev [et al.] // Clinical and Developmental Immunology. – 2004. №11 (2). – P. 151-156.
7. Poletaev, A. B. The immunological homunculus (Immunculus) in norm and Pathology. / A.B. Poletaev // Biochemistry. – 2002, 67, 5. – P. 600-608.
8. Poletaev, A. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus). / A. Poletaev, L. Osipenko // Autoimmunity Review. – 2003, 2, 5. – С. 264-271.
9. Поletaев, А.Б. Естественные нейротропные аутоантитела и патология нервной системы / А. Б. Поletaев [и др.] // Нейроиммунология. – 2003, 1, 1. – С. 11-17.
10. Bakumenko, E.F. Specific correction of «anti-brain» autoimmunity. / E. F. Bakumenko [et al.] // Soc Neurosci. Abstr. – 1995, v.21, pt.3. – P. 1711.
11. Poletaev, A.B. Regulatory autoantibodies during neuropsychiatric disorders. / A.B. Poletaev [et al.] // Soc. Neurosci. Abstr. – 1996, v.22, pt.3. – P. 1794.
12. Гурина, О. И. Клинико-иммунологическая оценка нарушений функций гематоэнцефалического барьера у недоношенных детей с перинатальными поражениями ЦНС: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 02. 00. 09. 1996 / О. И. Гурина // – С. 142.
13. Поletaев, А. Б. Регуляторная метасистема и проблемы психоневрологии детского возраста (о новых подходах к прогнозу возможных нарушений в развивающейся нервной системе ребенка). / А. Б. Поletaев [и др.] // Медицинская консультация. – 1998. – № 4. – С. 1-4.
14. Буркова, А. С. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни / А. С. Буркова [и др.] // Российский вестник неонатологии и педиатрии. – 2003. – №4. – С.40-44.

Поступила 04.02.09