

УДК [618.33-005.4+618.43-001.8+618.39-053.32]-06:616.8-053.2

## **ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ГИПОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Т.М. Клименко, И.В. Тарасова, С.Н. Касян*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*Сумской государственной университет*

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

*Sumy State University*

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) гипоксического генеза являются наиболее частой причиной неврологических отклонений в периоде новорожденности, существенно влияют на дальнейшее развитие ребенка и обуславливают высокие показатели перинатальной патологии и смертности [1-4]. Кислородная недостаточность приводит к характерным изменениям метаболизма, гемодинамики и микроциркуляции при рождении у каждого второго ребенка и нарушает процессы адаптации в первые дни жизни у 50-75% детей [2, 5, 6].

Доказано, что частота смертности и заболеваемости в группе доношенных детей, уровень рН пуповинной крови которых был меньше 7,0, составляет 25% [7].

Наиболее актуальным вопросом перинатальной неврологии являются гипоксические поражения плода и новорожденного, обусловленные хронической внутриутробной гипоксией плода и асфиксией в родах [8-10]. Статистические данные указывают на то, что в результате сохранения жизни детям с низкой и экстремально низкой массой тела, а также доношенным детям с тяжелой врожденной патологией ежегодно возрастает частота инвалидности детей [11,12]. По данным разных авторов [13-17], пре- и перинатальные поражения ЦНС составляют около 65% -75% всех заболеваний нервной системы в детском возрасте. Статистические показатели этой патологии для доношенных детей колеблются в пределах 2-8%, для недоношенных - от 3% до 100% у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [18].

Перечень психоневрологических расстройств, которые могут развиваться при перинатальных поражениях ЦНС широк: от задержки психомоторного развития до тяжелых форм детского церебрального паралича (ДЦП) [1-6,13]. При этом 35-70% детей-инвалидов - это инвалиды, вследствие перинатальных поражений нервной системы. Частота глубокой задержки нервно-психического развития составляет от 2 до 7 на 1000 детей. Легкая дисфункция мозга, которая не приводит к инвалидизации, но в значительной мере определяет биологическую и социальную дезадаптацию ребенка, отмечается у 30% школьников с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (ГИП ЦНС) [12,14].

Наблюдается интенсивное увеличение численности детей с субклиническими формами отдаленных последствий перинатальных поражений ЦНС. Наряду с этим у детей формируются полисистемные нарушения адаптации. Так, в возрасте 6-15 лет отмечен рост количества случаев нейросоматичных расстройств (вегето-сосудистая дистония, дискинезия желчевыводящих путей, нейроэндокринные нарушения), а в школьном возрасте на одного ребенка в среднем приходится от 2 до 4 неврологических патологий (энурез, тики, синдром нарушения внимания с гиперактивностью). Примерно половина школьников с низкой успеваемостью наблюдаются у невролога в связи с минимальной мозговой дисфункцией. В анамнезе жизни у 87% этих детей находили перинатальное поражение ЦНС [19].

По данным отечественных и зарубежных авторов, гидроцефалией, умственной отсталостью, детским церебральным параличом, поражения органов слуха и зрения страдают от 25 до 40% всех детей с массой тела до 2000 г [21-25]. Риск развития психоневрологических расстройств у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении в 3 раза больше чем у детей с нормальной массой тела при рождении [13].

Последствия гипоксического поражения ЦНС могут приводить в дальнейшем к неврологическим и соматическим расстройствам, инвалидизации, социальной и профессиональной дезадаптации, что придает этой проблеме медико-социальное значение [14,15,18,20].

Именно, перенесенная во время беременности и родов гипоксия, негативно влияет на развивающийся мозг [26,27]. Распознавание тяжести неврологических

нарушений на различных этапах постнатального онтогенеза затруднительно, так как данные НСГ не всегда объективно отражают поражение мозга у новорожденных [28].

Причиной хронической внутриутробной гипоксии плода, в большинстве случаев, являются гестозы, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), заболевания беременной, сопровождающиеся гипоксемией и гипоксией. В этих случаях нарушается материнская оксигенация, уменьшается кровоток от матери к плаценте и от плаценты к плоду, ухудшается газообмен через плаценту в фетальных тканях и увеличивается потребность в кислороде ( $O_2$ ), что вызывает или обостряет асфиксию [4-6]. При этом начинают функционировать компенсаторно-приспособительные механизмы системы мать - плацента - плод, повышающие устойчивость плода к недостатку кислорода. Независимо от причины кислородной недостаточности под ее влиянием в организме плода происходит комплекс изменений гомеостаза, ведущим из которых является перестройка метаболизма, гемо- и лимфоциркуляции, включая микроциркуляторное русло. Ряд изменений является компенсаторными, другие - патологическим проявлением кислородной недостаточности. Прогноз жизни и здоровья плода во многом зависит от сроков появления, длительности и интенсивности внутриутробной гипоксии [29,30].

Следствием ХФПН является задержка роста и развития плода, морфофункциональная незрелость, глубокие изменения обменных процессов у новорожденных, нарушение их адаптации, а также высокая частота поражения ЦНС [4]. У доношенных новорожденных наиболее частым механизмом формирования поражения ЦНС является внутриматочная асфиксия, которая развивается вследствие циркуляторных нарушений [8, 9].

Возникает артериальная гипотензия (снижение сердечного выброса), которая приводит к уменьшению церебральной перфузии и к ишемии мозга. Исследования на животных продемонстрировали, что период гибели или выживания нейронов и других клеток после ГИП ЦНС может длиться от нескольких дней до нескольких недель [5, 31].

У доношенных детей церебральная гипоперфузия охватывает преимущественно кору головного мозга и парасагитальные зоны в месте

водораздела передней, средней и задней мозговых артерий [14, 32]. Процесс реперфузии ишемизированных участков мозга в свою очередь приводит к поражению клеток. На модели инсульта у новорожденных животных установлено, что быстрое восстановление кровотока в зоне penumbra, окружающей некротический участок инфаркта, сопровождается поступлением накопленных за время ишемии метаболитов (лактат, свободные радикалы и др.). В свою очередь это приводит к спазму мелких сосудов, осмотическому отеку нейрональных клеток и стенок сосудов, нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и процессам адгезии нейтрофилов, к быстрой инфильтрации ишемического очага реактивной микроглией, накоплению вокруг него клеток астроглии [14, 32].

В начальной фазе ГИП ЦНС происходит быстрое снижение аденозинтрифосфата (АТФ), что приводит к нарушениям Na/K насоса и деполяризации с отеком клетки и накоплением кальция в цитоплазме, результатом чего является некроз и активация каскада изменений, которые приводят к гибели еще большего числа клеток и к расширению зоны некроза [5, 13, 14, 29, 35, 36].

Нарастающая ишемия (снижение кровотока до 20 мл/100 г в 1 мин.) приводит к снижению синтеза АТФ, формированию энергетической недостаточности и дисфункции каналов ионного транспорта, дестабилизации клеточных мембран и избыточному выбросу возбуждающих аминокислотных нейротрансмиттеров (эксайтотоксичность). Когда мозговой кровоток достигает 20% от нормальной величины (10-15 мл/100 г / мин.), ионы начинают терять градиенты и развивается аноксическая деполяризация мембран, которую считают главным критерием необратимого поражения клеток [33]. В основе формирования очагового некроза на фоне ишемии мозга лежат быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада [3, 5, 13,14,33-36]. Они приводят к гиперактивации специфических постсинаптических рецепторов (NMDA-и КА-рецепторов) и, как следствие, к нарушению проницаемости ионотрофных каналов, регулирующих содержание ионов кальция и натрия во вне- и внутриклеточном пространстве. Избыточное накопление внутриклеточного кальция запускает каскад реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушение клеточных структур, приводит к увеличению синтеза оксида азота, повышению перекисного окисления липидов

(ПОЛ) с последующим развитием окислительного стресса, нарушения синтеза нейротрофических факторов, а также к запуску феномена апоптоза. Активация КА-рецепторов приводит к открытию натриевых каналов, что сопровождается его поступлением в клетки, развитием интрацеллюлярного отека и быстрым лизисом нейронов [3,5,13,33, 34].

В участках мозга с плотно расположенными нейронами, содержащими NMDA-рецепторы, одна массивно деполяризованная клетка индуцирует высвобождение глутамата, который возбуждает соседние нейроны. Последовательное распространение метаболических нарушений в силу "механизма домино" усложняет процесс [5, 6, 34]. Каскадные ферментативные реакции приводят к распаду фосфолипидов во внешней клеточной мембране и в мембранах внутриклеточных органелл и образованию арахидоновой кислоты, метаболизм которой интенсифицирует процессы свободнорадикального окисления и ПОЛ, что вызывает оксидантный стресс - универсальный механизм поражения тканей организма. Активация арахидоновой кислоты вызывает накопление эйкозаноидов, способствующих агрегации форменных элементов крови, вазоконстрикции, нарушению микроциркуляции [4,5, 18].

Повторные эпизоды гипоксии приводят к образованию и накоплению пуриновых производных, таких как аденозин и гипоксантин, что и вызывает изменения клеток. Активация оксидаз и ферментов, которые отвечают за синтез оксида азота, а также угнетение антиоксидантных ферментов (каталаза, глутатиондегидрогеназа), вызывает повышенное образование оксида азота и других свободных радикалов. В дальнейшем происходит сложный каскад привлечения к этому процессу различных структур клетки и ее поражение. Однако следует отметить, что оксид азота, продуцируемый с помощью эндотелиальной оксид-азот-синтетазы, играет важную роль в поддержании кровотока и кровяного давления, что может приводить к восстановлению перфузии тканей [1,5,7]. В свою очередь, избыток активных продуктов ПОЛ повреждает клеточные мембраны, приводит к накоплению цитотоксических аминокислот и свободных радикалов, запускает механизмы апоптоза, подавляет антиоксидантную защиту организма, тем самым углубляет гипоксию и необратимые изменения структуры и функции нервных

клеток [4,5, 13, 31, 34]. На протяжении многих лет господствовало представление о том, что недостаток кислорода является основным фактором поражения и деструкции нервных клеток. Однако, есть данные о том, что перенасыщение крови  $O_2$  в условиях нарушения системы его утилизации также является непосредственным повреждающим фактором и приводит к накоплению цитотоксических аминокислот и производных свободных радикалов во время искусственной вентиляции легких [5].

Таким образом, в настоящее время выделяют два главных звена патогенеза ГИП ЦНС:

- «Метаболическая катастрофа», пусковым механизмом которой является дефицит  $O_2$ , а непосредственным повреждающим фактором мозг - продукты нарушенного метаболизма;
- Церебрально-васкулярные расстройства и нарушения механизма ауторегуляции мозгового кровообращения, которые наступают вследствие дефицита  $O_2$ .

Схема нейрональных повреждений вследствие дефицита  $O_2$ , связанных с перинатальной гипоксией, выглядит следующим образом: повреждение гематоэнцефалитического барьера → нарушение метаболизма глюкозы (гексозомонофосфатного пути), нарушение синтеза липидов и нуклеиновых кислот → снижение рН тканей (в периартериальном пространстве) → накопление молочной кислоты → увеличение  $CO_2$  → падение артериального давления и снижение скорости мозгового кровотока → нарушения гемостаза кальция, снижение высокоэнергетических фосфатных соединений, повышение уровня лактата в тканях мозга → накопления жирных кислот (арахидоновой кислоты) → изменения проницаемости нейронов → потеря церебральной ауторегуляции мозгового кровообращения [3, 5, 6,14,18,29,31, 34].

Ведущим звеном в патогенезе перинатальных поражений ЦНС является нарушение церебральной гемодинамики. Гемодинамическое обеспечение головного мозга ребенка является важным фактором, влияющим на течение и исход восстановительного процесса, а также последующую адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды. Доминирующее влияние на тонус

магистральных сегментов и артериоло-капиллярного русла церебральных артерий оказывает вегетативная нервная система, регуляторная функция которой определяет течение процессов адаптации у ребенка и, в значительной степени, саногенетические возможности организма. Перинатальная гипоксия оказывает выраженное дестабилизирующее влияние на высшие вегетативные центры, следствием чего являются различные вегетативные дисфункции. Исследования последних лет показали важное значение нейротрофических факторов в контроле процессов созревания, дифференцировки и образования нейронных сетей на ранних этапах онтогенеза, а также в сохранении жизнеспособности зрелых нейронов ЦНС[15].

Иммунная система, как нервная и эндокринная, является интегрирующей системой, отвечающей за сохранение стабильности внутренней среды плода и новорожденного в условиях стресса и высокого антигенной нагрузки в родах и перинатальном периоде. Иммунитет при гипоксии имеет черты иммунодефицита с признаками ауто агрессии и иммунологической толерантности [3,37]. Установлено, что клетки микроглии, и обеспечивают иммунитет и по количеству равны количеству нейронов. Они имеют разветвленную структуру и их отростки контактируют с нейронами и другими глиальными элементами [3]. По другим источникам [37], оба типа глиальных клеток - астроциты и микроглия - обладают антигенной активностью. Астроциты представляют антиген в сочетании с антигенами основного комплекса гистосовместимости 1-го класса для CD8 + Т-лимфоцитов, а микроглия - с антигенами основного комплекса гистосовместимости 2-го класса для CD4 + Т-лимфоцитов.

Молекулы цитокинов экспрессируются в ЦНС и играют важную роль в жизни и смерти нервных клеток. Установлено, что их нейротоксический эффект, принимает участие в нейродегенеративных изменениях при заболеваниях ЦНС, которые не являются воспалительными. Доказано, что уровень противовоспалительных цитокинов связан с ГИП ЦНС и повышен у новорожденных с ДЦП [31].

Доказано, что на фоне тяжелой гипоксии в результате повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера иммунокомпетентные клетки

проникают в мозговую ткань. Это приводит к активации микроглии, которая способствует выделению в больших количествах цитокинов, в том числе интерлейкина-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  в ЦНС, что провоцирует повреждение мозговой ткани [3]. Есть данные о том, что повышение уровней интерлейкинов 6 и 8 в спинномозговой жидкости достоверно коррелирует с тяжестью ГИП ЦНС [13].

Включение в процесс микроглии формирует вторичное повреждение головного мозга вследствие продукции противовоспалительных цитокинов, протеаз, оксида азота, системы комплемента и хинолиновой кислоты. Эти данные получены на основе экспериментального моделирования ГИП ЦНС на животных.

Гипоксия запускает механизмы системного воспалительного ответа сначала в локальной зоне, а затем в других «органах-мишенях», что приводит к нарушению барьерных функций, иммунной дезадаптации и формированию инфекционного процесса в перинатальном периоде [3, 37].

Таким образом, наиболее исследованные пути запуска механизмов гибели клеток при ГИП ЦНС: эксайтотоксичность, оксидативный стресс, воспаление.

Имеет место также интересный факт относительно половых различий в развитии ГИП ЦНС, механизмов гибели клеток и последствий ГИП ЦНС. В литературе встречаются наблюдения, подтверждающие, что когнитивные и моторные нарушения вследствие поражения мозга более тяжелые у мальчиков по сравнению с девочками [31]. У недоношенных мальчиков в результате ВЖК чаще повреждается белое вещество мозга в отличие от девочек, у которых превалирует поражение серого вещества [31, 38].

Многие исследователи указывают именно на зависимость между перинатальной гипоксией и развитием у плода и новорожденного сочетанной патологии нервной и иммунной систем, что является одной из главных причин нарушения становления и развития иммунной системы у детей более старшего возраста [3], и формирование группы часто болеющих детей. При этом возникают расстройства энергетического обмена митохондрий с изменениями активности окислительно-восстановительных ферментов, что приводит к вторичной митохондриальной недостаточности и формирует дефицит функционирования иммунной защиты [3,5,13,18].



Перинатальные поражения головного мозга могут протекать волнообразно, манифестируя в критические периоды постнатального онтогенеза. По напряженности происходящих в организме морфофункциональных перестроек особое место среди них занимает первый год жизни ребенка [15], так как именно в этот период происходят процессы формирования двигательной системы и анализаторных центров, формируются наиболее эффективные межнейронные контакты, идет стимуляция высших мозговых функций. В связи с этим представляет интерес изучение трансформации церебральных поражений у новорожденных в неврологическую патологию у детей раннего возраста.

Изучение механизмов возникновения и трансформации неврологических расстройств у детей при перинатальных гипоксических поражениях головного мозга и их последствиях позволит разработать новые прогностические критерии данной патологии и оптимизировать тактику коррекции неврологических нарушений в различные возрастные периоды.

Существенный прорыв в изучении молекулярных механизмов функционирования мозга в условиях нормы и патологии осуществлен лишь в последний годы, благодаря успехам молекулярной генетики и нейрохимии [29]. Гибель клеток играет важную роль в эмбриогенезе, морфогенезе органов, поддержке клеточного и тканевого гомеостаза. Апоптоз является одной из форм гибели клеток, которая характеризуется специфической фрагментацией ДНК, конденсацией цитоплазмы, и митохондриальной дисфункцией. Известно, что апоптоз - это генетически контролируемый и энергозависимый процесс, реализация которого осуществляется при участии специфических протеаз и нуклеаз [5].

Кроме природных факторов, которые контролируют запуск и реализацию программы апоптоза, существует множество экзогенных модуляторов, активация которых приводит к нарушению баланса между процессами клеточной смерти, роста и дифференцировки клеток. Запрограммированная смерть нейронов осуществляется под контролем системы функционально связанных генов. Следует также отметить, что кроме генов, которые провоцируют процессы апоптоза, в нейронах функционируют и гены, которые предупреждают и подавляют «смертельный приговор» нейронам [5].

Бурное развитие молекулярно-биологических методов за последние десятилетия позволяет определить полиморфизмы ядерных и митохондриальных генов [39]. На сегодняшний день полиморфизм гена HIF (Pro582Ser) считается ведущим транскрипционным регулятором генов, ответственных за реакцию на недостаток кислорода. Он активируется в физиологически важных местах регуляции кислородных путей, обеспечивая быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс, включает гены, регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз. Обе HIF1a и HIF2a субъединицы подвергаются быстрой гипоксической белковой стабилизации и соединяются с идентичной мишенью в последовательности ДНК.

Полиморфизм гена HIF (фактор индуцируемый гипоксией) в комплексе с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы играет ключевую роль в развитии кардиоваскулярных, респираторных, эндокринных расстройств. Наличие такого полиморфизма приводит к изменению активности белка, который кодируется этим геном. Ассоциации полиморфизма генов значительно варьируют в различных странах и этнических группах, что требует проведения отдельных исследований. Известно, что фактор, индуцируемый гипоксией 1 альфа (HIF1a) локализуется на 14 хромосоме (14q21-q24), состоит из 15 экзонов и кодирует субъединицу HIF1a[41].

Индивидуальный подход к пациенту, основанный на научной интерпретации результатов генетического исследования и их сопоставление с данными клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, позволит осуществить раннюю диагностику генетически детерминированных заболеваний и предложить максимально эффективную схему профилактических и лечебных мероприятий для предупреждения развития патологического процесса.

## **РЕЗЮМЕ**

Обзор посвящен перинатальному гипоксическому поражению центральной нервной системы у новорожденных - одной из важных медико-социальных проблем. В обзоре приведены современные взгляды на механизмы развития,

гистологические и патофизиологические изменения при гипоксическом поражении центральной нервной системы. Представлены дальнейшие перспективы исследования полиморфизма генов у детей с этим заболеванием для формирования прогноза и улучшения профилактических и лечебных мероприятий. **Ключевые слова:** новорожденные, перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, апоптоз.

## SUMMARY

The review deals with perinatal hypoxic damage to the central nervous system in the neonate - one of the important medical-social problems. The review presents modern views on the mechanisms of development, histological and pathophysiological changes in the hypoxic damage to the central nervous system. Further perspectives of studying gene polymorphism in children with this disease for the prognostication and improvement of preventive and therapeutic measures are discussed.

**Keywords:** neonate, perinatal hypoxic damage to the central nervous system, apoptosis.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Шабалов Н. П. Неонатология / Николай Петрович Шабалов. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. –Т. 1. – 608 с.
2. Володин Н.Н. Неонатология. Научное руководство / Н.Н. Володин; под редакц. акад. РАМН Н.Н. Володина, науч. ред. Е.Н. Байбарина, Г.Н. Буслаева, Д.Н. Дегтярева – Москва: ГЭОТАР МЕДИА , 2007. – 848 с.
3. Громада Н.Е. Иммунологические и структурные нарушения у доношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС. Прогнозирование исходов и оптимизация лечения: диссертация на соискание ученой степени докт. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ Н.Е. Громада. - Екатеринбург, 2009. – 304 с.
4. Знаменська Т.К. Особливості мозкової гемодинамики і стану мозкових структур у новонароджених, які перенесли асфіксію / Т.К. Знаменська, О.О. Лошак // Перинатология и педиатрия. - 2006. - №3 (27). - С. 54-55.

5. Похілько В. І. Асфіксія у новонароджених Патогенез, діагностика та лікування (клініко-експериментальні дослідження): дис. доктора мед. наук : 14.01.10 “Педіатрія” / Похілько Валерій Іванович. – Київ, 2010. – 435 с.

6. Пальчик А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М. : МЕДпрес-информ, 2009. – С. 9–30.

7. Factors associated with umbilical artery acidemia in term infants with low Apgar scores at 5 min. / Locatelli A., Incerti M., Ghidini A. [et al.] // Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2008. – Vol. 139, № 2. – P. 146-150.

8. Знаменская Т.К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине/ Т.К. Знаменская // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 5-9.

9. Шунько Е.Е. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні/ Е.Е. Шунько // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 10-15.

10. Гребенникова О.В. Дифференцированная медикаментозная терапия последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных детей различного срока гестации: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ О.В. Гребенникова - Москва, 2009. – 14 с.

11. Кислова Ю.О. Ранняя диагностика гипоксично-ішемічного ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей та профілактика несприятливих наслідків: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія”/ Ю.О. Кислова – Київ, 2010. - 20 с.

12. Торбинська Л. І. Лікування метаболічних порушень при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії у доношених новонароджених / Л. І. Торбинська // Современная педиатрия. – 2007. – № 3 (16). – С. 172–174.

13. Попова Ю.Ю. Нейротрофические факторы и ионный гомеостаз у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ Ю.Ю. Попова. – Томск, – 2007. – 164 с 16-29

14. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства / Ю.И Барашнев, А.В. Розанов, В.О. Панов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. - № 4. - С.41-46.

15. Самсонова Т.В. Клинико-функциональная характеристика, прогнозирование и коррекция неврологических нарушений у детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук: спец. 14.00.13 “Нервные болезни”/ Т.В Самсонова. - Иваново, 2009. – 20 с.

16. Пронина О.А. Развитие детей перенесших острую и хроническую гипоксию: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ О.А. Пронина - Воронеж, 2009. – 12 с.

17. Демьянова И.М. Предикторы и последствия перинатальной гипоксической энцефалопатии у детей первого года жизни: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”, 14.00.16 “Патологическая физиология, медицинские науки” / И.М. Демьянова – Красноярск, 2008. - 25 с.

18. Сміян І.С. Нейрофункціональні методи дослідження та оцінка метаболічного обміну в діагностиці гіпоксичних уражень нервової системи у новонароджених / І.С.Сміян, Г.А.Павлішин, А.О.Сковронська // Перинатологія і педиатрія. – 2010. - № 3(43). - С.11-13.

19. Шайтор В.М. Отдаленные последствия перинатального повреждения нервной системы у детей (нейрофизиологические механизмы, ранняя диагностика и лечение): дис. доктора мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия” / Шайтор Валентина Мироновна. - Санкт-Петербург, 2008. - 296 с.

20. Рахимова Н.Н. Особенности развития и состояние здоровья детей раннего и дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ Н.Н. Рахимова. – Душанбе, – 2009. – 25 с.

21. Аряев Н. Л. Реалии и перспективы выхаживания детей с экстремально малой массой тела при рождении в мире и в Украине / Н.Л.Аряев, Н.В.Котова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 101-107.

22. Антипкин Ю.Г. Насущные проблемы перинатальной медицины / Ю.Г.Антипкин, Ю.В.Давыдова // Материалы IV Конгресса педиатров стран СНГ "Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания", 2012. - С. 5.

23. Crying and Breathing by Extremely Preterm Infants Immediately After Birth / С.О'Donnell, С.Оmar, F.Kamlin [et al.] // J.Pediatr. – 2010. – Vol.156. – P.846-847.

24. Хлынина Т.Н. Нейропротекторная терапия в клинко-метаболической адаптации новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 "Педиатрия"/ Т.М. Хлынина. – Томск, – 2008. – 23 с.

25. Longas A.F. Children born small for gestational age: multidisciplinary approach / A.F. Longas, J.I. Labarta, E. Mayayo // Pediatr. Endocrinol. Rev. - 2009. - 6 (Suppl 3). – P.324-325.

26. Знаменська Т.К. Прогнозування та принципи диференційної діагностики антиоксидантної недостатності у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку за умов пологового стресу/ Т.К.Знаменська, Ю.Д.Годованець, О.С.Годованець // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1. - С. 41-44.

27. Маркевич В.Е. Клініко-епідеміологічні особливості внутрішньоутробної затримки росту та розвитку плода/ В.Е.Маркевич, І.В.Тарасова, Л.О.Турова // Современная педиатрия. – 2010. - №3. – С.40-42.

28. Клименко Т.М. Диагностическое значение нейронспецифической энolahзы у недоношенных новорожденных с тяжелыми дыхательными нарушениями в первые сутки жизни/ Т.М. Клименко, С.В. Водяницкая // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2005. - №2. -Т. 141. - С. 64-67.

29. Котий С.А. Нейротрофические факторы нервной системы как индикаторы адаптации и повреждения головного мозга при перинатальной гипоксии у новорожденных: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.13 "Нервные болезни"/ С.А. - Екатеринбург, 2009. – 12 с.

30. Значення дефіциту та дисбалансу мікроелементів у системі мати-плацента-плід у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку / В.Е.Маркевич, Л.О.Турова, І.В.Тарасова [та ін.] // ПАГ. – 2009. – № 6 – С. 12-15.

31. Матвиенко И.Н. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия: ретроспективный и проспективный взгляд на проблему / И.Н.Матвиенко // 3 турботою про дитину. – 2011. - №5 (23). – С. 29-32.

32. Ischemia in the causation of neonatal encephalopathy / Volpe J.J. Perinatal Brain injury // Am J. Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 199, №6. – P.587-595.

33. Johnston M.V. Excitotoxicity in perinatal brain injury / M.V.Johnston // Brain Pathol. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 234-240.

34. Volpe J.J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity / J.J.Volpe // Archives of disease in childhood – Fetal and neonatal edition. – 2008. – Vol.93. – P.153-161.

35. Brown J. K. Neurological Aspects of Perinatal Asphyxia / J. K. Brown, R. J. Purvis, J. O. Forfar [et al.] // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2008. – Vol. 16, № 5. – P. 567–580.

36. Ergander U. Severe Neonatal Asphyxia / U. Ergander, M. Eriksson, R. Zetterström // Acta Pædiatrica. – 2008. – Vol. 72, № 3. – P. 321–325.

37. Сафарова А.Ф., Кулієв Н.Д. Особливості порушення імунного статусу новонароджених дітей з перинатальною гіпоксією / А.Ф. Сафарова., Н.Д. Кулієв // Медичні новини. – 2010. - №12. – С. 23-25.

38. Клименко Т.М. Половые гормоны и гипоксическое поражение мозга у новорожденных: клинико-биохимические детерминанты/ Т.М. Клименко // Здоровье ребенка.-2007.- №4(7). – С.12-16.

39. Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics / T. Rankinen, S.M. Roth, M.S. Bray [et al.] // Medicine and Science in Sports and Exercise. – 2010. - Vol.42, №5. - P. 835-846.

40. Дроздовская С.Б. Аллельный полиморфизм Pro582 → Ser HIF-1 альфа как маркер устойчивости спортсменов к гипоксии загрузки / С.Б.Дроздовская, В.Е.Досенко, В.Н.Ильин // Физиологический журнал. – 2012. – Т. 58, № 4. - С.13-20.

41. Серебряковская Т.В. Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания (обзор) / Украинский пульмунологический журнал.- 2005.- №3.- С.77-81.

**Клименко Т.М. Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы: современный взгляд на проблему/ Т.М.Клименко, И.В.Тарасова, С.Н.Касян// Вопросы практической педиатрии. - 2013. - Том 8. - №4. - С.40-45**