

Нейроендокринна стрес-відповідь у новонароджених із ураженням нирок на тлі асфіксії

Автори: Лобода А.М., Маркевич В.Е., Медичний інститут Сумського державного університету

Рубрики: Неврологія, Педіатрія/Неонатологія, Ендокринологія

Разделы: Справочник специалиста

Резюме

Мета роботи. Вивчити нейроендокринну стрес-відповідь на основі дослідження динаміки інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та кортизолу в сироватці крові протягом неонатального періоду у новонароджених із ураженням нирок на тлі асфіксії. Матеріали і методи. Обстежено 100 доношених новонароджених із ознаками ушкодження нирок: 50 дітей, які перенесли тяжку асфіксію, та 50 дітей із помірною асфіксією. Групу порівняння становили 20 малюків без асфіксії. Рівень інтерлейкіну-1 β та кортизолу в сироватці визначали на 1-шу — 2-гу, 7-8-му та 25-30-ту добу життя твердофазовим імуноферментним аналізом. Результати. У новонароджених із порушенням функції нирок на тлі асфіксії спостерігали підвищення рівня ІЛ-1 β в сироватці, посилення кореляції між ним та кортизолом, що викликало зростання рівня останнього. Найвищий уміст кортизолу в сироватці спостерігали на 1-шу — 2-гу добу життя ($505,28 \pm 36,96$ нмоль/л та $374,4 \pm 11,36$ нмоль/л у малюків, які перенесли тяжку та помірно асфіксію відповідно). Тривала цитокинова стимуляція кори надниркових залоз у випадку тяжкої асфіксії призводила до зміни характеру кореляції ($-0,328$, $p < 0,05$) та виснаження продукції кортизолу наприкінці неонатального періоду.

Цель работы. Изучить нейроэндокринный стресс-ответ на основе исследования динамики интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и кортизола в сыворотке крови в течение неонатального периода у новорожденных с поражением почек на фоне асфиксии. Материалы и методы. Обследовано 100 доношенных новорожденных с признаками поражения почек: 50 детей, которые перенесли тяжелую асфиксию, и 50 детей с умеренной асфиксией. Группу сравнения составили 20 малышей без асфиксии. Уровень интерлейкина-1 β и кортизола в сыворотке определяли на 1-2, 7-8 и 25-30-е сутки жизни методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. У новорожденных с нарушением функции почек на фоне асфиксии наблюдали повышение уровня ИЛ-1 β в сыворотке, усиление корреляции между ним и кортизолом, что вызвало рост уровня последнего. Наивысшее содержание кортизола в сыворотке наблюдали на 1-2-е сутки жизни ($505,28 \pm 36,96$ нмоль/л и $374,4 \pm 11,36$ нмоль/л у детей, перенесших тяжелую и умеренную асфиксию соответственно). Длительная цитокиновая стимуляция коры надпочечников в случае тяжелой асфиксии приводила к изменению характера корреляции ($-0,328$, $p < 0,05$) и истощению продукции кортизола к концу неонатального периода.

Objective. To examine the neuroendocrine stress response on the basis of study of the dynamics of interleukin-1 β (IL-1 β) and cortisol in blood serum during the neonatal period in newborns with kidney diseases against asphyxia.

Materials and Methods. The study involved 100 full-term infants with signs of kidney disease: 50 children who had severe asphyxia, and 50 children with moderate asphyxia. Comparison group included 20 children without asphyxia. The level of interleukin-1 β and cortisol in blood serum were determined at 1-2, 7-8 and 25-30th days of life by ELISA technique.

Results. In neonates with impaired renal function against asphyxia there were observed increase in IL-1 β level in serum, enhancing of correlation between IL-1 β and cortisol, which cause an increase in cortisol level. The highest content of serum cortisol observed at 1-2nd days of life (505.28 ± 36.96 nmol/l and 374.40 ± 11.36 nmol/l in children which suffered from severe and moderate asphyxia, respectively). Continuous stimulation of the adrenal cortex by cytokine in case of severe asphyxia leads to a change in the correlation's character (-0.328 , $p < 0.05$) and inhibition of cortisol production by the end of the neonatal period.

Ключевые слова

асфіксія, новонароджені, інтерлейкін-1 β , кортизол.

асфиксия, новорожденные, интерлейкин-1 β , кортизол.

asphyxia, newborns, interleukin-1 β , cortisol.



Вступ

Цитокіни — гетерогенна група глікопротеїнів лімфоцитарно-макрофагального походження, що поєднує в собі понад два десятки інтерлейкінів, інтерферонів, колонієстимулюючих факторів, факторів некрозу пухлин тощо. Цитокіни беруть участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму і його гомеостазу. Вони залучені до всіх ланок гуморальної і клітинної імунної відповіді, включаючи диференціювання імунокомпетентних клітин-попередників, презентацію антигену, клітинну активацію та проліферацію, експресію молекул адгезії і гострофазової відповіді [1].

Однією з найважливіших функцій системи цитокинів є забезпечення узгодженої дії імунної, ендокринної та нервової систем у комплексній відповіді організму на стресову ситуацію. Сильним стресовим фактором для новонародженого є навіть фізіологічні пологи, ситуація значно погіршується при виникненні ускладнень [2].

Найбільш частими ускладненнями вагітності і пологів є хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода та асфіксія немовляти, що призводять до ураження багатьох органів і систем. Морфофункціональний розвиток нирок на момент народження дитини ще не завершений, що й обумовлює високу ймовірність ушкодження ниркової тканини [3]. Нирки досить чутливі до нестачі кисню, тому ниркова дисфункція може виникати протягом першої доби життя на тлі гіпоксичного впливу [4].

Система цитокинів відіграє значну роль у патогенезі, клінічному перебігу й наслідках гіпоксичних захворювань у новонароджених дітей. Вираженість і динаміка цитокинової відповіді пов'язані з характером, тривалістю і силою гіпоксичного впливу [2].

Серед чільної групи секреторних продуктів макрофагів особливе місце займає інтерлейкін-1 (ІЛ-1) — біологічно активний медіатор, дія якого спрямована на клітини майже всіх органів і тканин організму. Переважаючою формою ІЛ-1 є ІЛ-1 β — багатофункціональний цитокін, що відіграє ключову роль у розвитку і регуляції неспецифічного захисту та специфічного імунітету [1, 5].

Встановлений зв'язок між підвищенням ІЛ-1 β в сироватці периферичної крові та розвитком перинатальних гіпоксичних уражень ЦНС у новонароджених від матерів із гестозом [6]. У підвищеній концентрації ІЛ-1 β здатен пошкоджувати клітини ендотелію, збільшувати мікроvasкулярну проникність, викликати активацію системи гемостазу та комплементу, що призводить до активації нейтрофілів і мікросудинного тромбоемболоутворення, наслідком чого можуть бути порушення функції нирок, розвиток ниркової недостатності [5, 7].

Участь ІЛ-1 β в реалізації стрес-реакції обумовлена його впливом на рівень глюкокортикоїдів і центральні структури мозку. Зазначений цитокін є одним з головних тригерів нейроендокринної стрес-відповіді [8]. Він діє безпосередньо на нейросекреторні клітини гіпоталамуса, стимулюючи синтез та вивільнення гіпоталамічних рилізінг-факторів, головним чином кортиколіберину, що викликає активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Одним із наслідків дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи є збільшення секреції кортизолу [9].

Відсутність досліджень стрес-індукованої нейроендокринної відповіді у новонароджених із порушенням функції нирок на тлі асфіксії свідчить про актуальність теми дослідження.

Мета роботи

Вивчити нейроендокринну стрес-відповідь на основі дослідження динаміки інтерлейкіну-1 β та кортизолу в сироватці крові протягом неонатального періоду у новонароджених з ураженням нирок на тлі асфіксії.

Матеріали і методи

Обстежено 100 доношених новонароджених із гестаційним віком 38–41 тижд. і ознаками ушкодження нирок. Малюків розподілили на 2 групи: 1-ша — 50 дітей, які перенесли тяжку асфіксію, 2-га — 50 дітей із помірною асфіксією. Групу порівняння становили 20 малюків, які не мали асфіксії при народженні.

Порушення функції нирок діагностували за умови підвищення рівня креатиніну крові понад 89 мкмоль/л, сечовини крові понад 8 ммоль/л, показника діурезу менше 1 мл/кг/год. Діагноз помірної та тяжкої асфіксії встановлювали згідно з «Протоколом з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» (наказ МОЗ України від 08.06.2007 № 312). Рівень інтерлейкіну-1 β та кортизолу в сироватці крові визначали на 1-шу — 2-гу, 7–8-му та 25–30-ту добу життя методом твердофазового імуноферментного аналізу на апараті Stat Fax 303 Plus (США). Використовували набори реактивів «ІФА-інтерлейкін-1 β » виробництва «УкрмедДон» (Україна) та «ІФА-кортизол» виробництва «НВО Імунотех» (Росія).

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програми Statistica 6.1 (StatSoft, США). Оскільки отримані дані не відповідали нормальному закону розподілу, застосовували непараметричні методи статистики, а саме двовибірковий критерій Вілкоксона. Для перевірки зв'язку між перемінними використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$ [10].

Результати

Вміст ІЛ-1 β у новонароджених дітей групи порівняння знаходився в межах фізіологічних коливань показника (2,17–21,8 пг/мл) [1, 11]. Протягом неонатального періоду рівень ІЛ-1 β у здорових дітей був сталим. Слід відзначити, що у 25, 30 та 45 % новонароджених групи порівняння на 1-шу — 2-гу, 7–8-му та 20–30-ту добу життя відповідно цитокін у крові не визначався.

У новонароджених, які мали порушення функції нирок, незалежно від ступеня тяжкості асфіксії відзначали підвищення рівня ІЛ-1 β в сироватці крові на 1-шу — 2-гу добу життя у 2,5 раза ($p < 0,05$).

На 7–8-му добу життя у новонароджених, що мали порушення функції нирок на тлі помірної асфіксії, вміст ІЛ-1 β в сироватці досягав максимального рівня. Він був вірогідно вищим за відповідний показник на 1-шу — 2-гу добу життя та перевищував ($p < 0,05$) рівень у групі порівняння. Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії в цей термін мали найвищий рівень ІЛ-1 β в сироватці крові. Він в 1,5 раза перевищував концентрацію у дітей із помірною асфіксією ($p < 0,05$), у 3,3 раза — вміст на 1-шу — 2-гу добу життя ($p < 0,05$) та майже у 8 разів — показник у групі порівняння ($p < 0,05$).

Наприкінці неонатального періоду відбувалося вірогідне зниження рівня ІЛ-1 β в сироватці крові в обох групах обстежених дітей, але все ж його вміст у 5–6 разів перевищував показник у групі порівняння. Слід зауважити, що різниця між групами дітей з асфіксією за рівнем ІЛ-1 β зберігалася і на 25–30-ту добу життя — концентрація його була статистично вищою у немовлят із порушенням функції нирок унаслідок тяжкої асфіксії.

Таблиця 1. Динаміка вмісту інтерлейкіну-1 β в сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду ($M \pm m$ та довірчий інтервал (ДІ)), пг/мл

Доба життя	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n = 50	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n = 50	Група порівняння, n = 20
1-ша — 2-га	29,65 \pm 4,68 ДІ 20,25–39,05 p	27,27 \pm 2,32 ДІ 22,60–31,94 p	11,33 \pm 2,27 ДІ 6,58–16,08
7–8-ма	96,36 \pm 6,17 ДІ 83,96–108,76 p, p ₁ , p ₂	62,18 \pm 2,58 ДІ 57,01–67,36 p, p ₂	12,13 \pm 2,69 ДІ 6,49–17,78
25–30-та	66,66 \pm 5,21 ДІ 56,19–77,13 p, p ₁ , p ₂ , p ₃	49,09 \pm 3,23 ДІ 42,59–55,59 p, p ₂ , p ₃	9,09 \pm 2,47 ДІ 3,93–14,26

Примітки: p – вірогідність показників відносно групи порівняння; p₁ – вірогідність показників відносно новонароджених із помірною асфіксією; p₂ – вірогідність показників відносно 1–2-ї доби життя; p₃ – вірогідність показників відносно 7–8-ї доби життя.

Інтерлейкін-1 β може впливати на вміст кортизолу в сироватці через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему [9]. Для новонароджених, що мали прояви ураження нирок на тлі помірної асфіксії, властиве значне зростання концентрації кортизолу в сироватці вже на 1-шу — 2-гу добу життя (p < 0,001). Наприкінці 1-го тижня життя вміст гормону перевищував майже в 2 рази рівень у групі порівняння. Зниження до фізіологічного рівня відзначали лише в кінці неонатального періоду.

У дітей з ушкодженням нирок на тлі тяжкої асфіксії відзначали найвище значення кортизолу в сироватці в перші дві доби життя — 505,28 \pm 36,96 нмоль/л. До 7–8-ї доби вміст значно знижувався (p < 0,05), але ще перевищував показники в інших групах дітей. Наприкінці неонатального періоду спостерігали пригнічення продукції кортизолу. Його рівень у малюків з ушкодженням нирок на тлі тяжкої асфіксії був найнижчим серед обстежених груп дітей.

Обговорення результатів

Відомо, що висока концентрація ІЛ-1 β в ранньому періоді адаптації є несприятливим прогностичним критерієм розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та неврологічних порушень [2]. За даними низки дослідників [12, 13], частота ушкодження нирок у разі асфіксії новонароджених перевищує частоту ураження ЦНС, тому зростання рівня ІЛ-1 β може бути маркером формування ниркової дисфункції гіпоксичного генезу.

Нестача кисню може стимулювати виділення ІЛ-1 β моноцитами. Останній впливає на ендотеліальні клітини судинної стінки, які, в свою чергу, продукують ІЛ-1, -6, -8, фактор некрозу пухлин. Тривала стимуляція ендотеліоцитів призводить до надмірної продукції цитокінів, відкладання їх на васкулярному ендотелії та дисфункції останнього [6].

Пошкодження ендотелію зменшує рівень простагліцину та оксиду азоту, що призводить до судинного спазму, порушує мікроциркуляцію та викликає ішемію нирки. Таким чином, формується порочне коло, коли на фоні накопичення вільних радикалів, продуктів перекисного окислення ліпідів виникає генералізоване ураження ендотелію судин, їх спазм, ішемія ниркової тканини. Отже, високий рівень ІЛ-1 β у новонароджених може свідчити про ушкодження нирок на тлі асфіксії.

Крім того, порушення секреції ІЛ-1 β у малюків, які перенесли асфіксію, може ініціювати зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі та спричиняти зростання рівня кортизолу в сироватці [8, 9].

У здорових малюків при народженні відзначали наявність кортизолового сплеску, обумовленого збільшенням секреції гормону наднирковими залозами та зниженням швидкості його перетворення на кортизол. Вміст кортизолу вірогідно знижувався наприкінці раннього неонатального періоду та в подальшому був стабільним (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка вмісту кортизолу в сироватці крові новонароджених упродовж неонатального періоду ($M \pm t$ та довірчий інтервал), нмоль/л

Доба життя	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n = 50	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n = 50	Група порівняння, n = 20
1-ша — 2-га	505,28 ± 36,96 ДІ 430,98–579,57 p, p ₁	374,4 ± 11,36 ДІ 351,58–397,22 p	207,65 ± 20,23 ДІ 165,32–249,98
7–8-ма	341,19 ± 27,76 ДІ 285,41–396,97 p, p ₂	285,16 ± 9,11 ДІ 266,86–303,46 p, p ₂	145,59 ± 12,05 ДІ 120,38–170,80 p ₂
25–30-та	100,74 ± 7,53 ДІ 85,59–115,88 p, p ₁ , p ₂ , p ₃	165,42 ± 10,53 ДІ 144,25–186,58 p ₂ , p ₃	144,55 ± 10,78 ДІ 121,99–167,10 p ₂

Примітки: p – вірогідність показників відносно групи порівняння; p₁ – вірогідність показників відносно новонароджених з помірною асфіксією; p₂ – вірогідність показників відносно 1–2-ї доби життя; p₃ – вірогідність показників відносно 7–8-ї доби життя.

Стимуляція кори надниркових залоз плода і матері є необхідною для запуску пологової діяльності та спричиняє значне збільшення активності кортизолу в новонароджених. Подальша адаптація дитини до позаутробного життя відбувається на тлі зниження рівня кортизолу в сироватці крові [14].

Значне збільшення кортизолу в крові дітей з тяжким гіпоксичним ураженням ЦНС протягом перших трьох діб та вірогідне зниження в 6–10 разів до 5–7-ї доби з подальшим пригніченням його продукції попередньо встановлено іншими дослідниками [15]. У нашому дослідженні зменшення концентрації кортизолу на тлі тяжкої асфіксії було більш поступовим, лише наприкінці 1-го місяця життя відзначали значний його дефіцит.

Для з'ясування питання про наявність залежності між рівнем кортизолу та ІЛ-1b в сироватці крові проведений кореляційний аналіз.

Здоровим новонародженим протягом всього неонатального періоду властивий слабкий позитивний зв'язок, що свідчить про незначний вплив ІЛ-1b на рівень кортизолу у фізіологічних умовах.

Таблиця 3. Коефіцієнт кореляції Спірмена, розрахований для рівня кортизолу та ІЛ-1b в сироватці крові протягом неонатального періоду

Доба життя	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії, n = 50	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії, n = 50	Група порівняння, n = 20
1-ша — 2-га	0,567 p < 0,05	0,409 p < 0,05	0,277
7–8-ма	0,721 p < 0,05	0,504 p < 0,05	0,219
25–30-та	-0,328 p < 0,05	0,277	0,315

Примітка: p – вірогідність показника кореляції Спірмена.

У новонароджених дітей із порушенням функції нирок на фоні помірної асфіксії при народженні та в динаміці раннього неонатального періоду спостерігали статистичне зростання сили кореляції до помірної (p < 0,05). Отже, асфіксія при народженні не тільки сприяє підвищенню вмісту ІЛ-1b, але й суттєво посилює його вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, наслідком чого є активація вивільнення кортизолу та зростання рівня зазначеного стресового гормону в сироватці. Наприкінці неонатального періоду спостерігали зменшення сили зв'язку до рівня здорових дітей.

У малюків, які мали порушення функції нирок унаслідок тяжкої асфіксії, сила кореляції зростала протягом раннього неонатального періоду від помірної до високої. Наприкінці 1-го місяця життя змінювалася не тільки сила, але й напрям зв'язку на негативний. Тобто високі рівні ІЛ-1b в обстежених дітей поєднувалися з низькими показниками кортизолу в сироватці. Це свідчить, що тривала цитокінова стимуляція кори надниркових залоз у кінцевому випадку призводила до виснаження продукції кортизолу.

Глюкокортикоїдні гормони, зокрема кортизол, покликані забезпечувати стабільність метаболізму новонароджених [16]. Асфіксія викликає значне напруження адаптаційних процесів (підвищення потреби в глюкозі головного мозку, зростання навантаження на серцево-судинну систему, нирки тощо), у регуляції яких чільне місце належить кортизолу. Виснаження кортизолсинтезувальної функції кори надниркових залоз при тяжкій асфіксії в динаміці неонатального періоду може призводити до дизадаптації немовлят, схильності до метаболічних порушень та неадекватної реакції на стрес.

Таким чином, уміст кортизолу в малюків із порушенням функції нирок протягом неонатального періоду залежить від рівня ІЛ-1 β , що обумовлений тяжкістю перенесеної асфіксії. Виснаження гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у разі тяжкої асфіксії може порушувати стрес-індуковану відповідь та адаптацію новонароджених до позаутробного життя.

Висновки

1. Надмірна продукція інтерлейкіну-1 β у новонароджених із ураженням нирок на тлі асфіксії викликає нейроендокринну стрес-відповідь унаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та зростання рівня кортизолу в сироватці крові.
2. Тривала цитокинова стимуляція кори надниркових залоз у разі тяжкої асфіксії викликає виснаження продукції кортизолу наприкінці неонатального періоду.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення вмісту інших цитокінів (інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, інтерлейкін-18 тощо) у новонароджених із порушенням функції нирок на фоні асфіксії.

Список літератури

1. Рябичева Т.Г. Сравнение наборов реагентов для определения интерлейкина 1-бета и интерлейкина 6 двух различных производителей / Рябичева Т.Г., Вараксин Н.А., Тимофеева Н.В. // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 2. — С. 38-42.
 2. Александрова Ю.Н. Цитокины IL-1 α , IL-2, IL-6, ФНО- α у новорожденных детей различного гестационного возраста с гипоксическим поражением ЦНС и менингитом: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.08 / Ю.Н. Александрова; Российский государственный медицинский университет. — Москва, 2011. — 32 с.
 3. Баум М. Становление функций почек // Детская нефрология: пер. с англ. / Под ред. Н. Сигела. — М.: Практика, 2006. — С. 21-36.
 4. Gupta B.D. Renal Failure in Asphyxiated Neonates / B.D. Gupta, P. Sharma, J. Bagla, M. Parakh, J.P. Soni // Indian Pediatrics. — 2005. — Vol. 42. — P. 928-934.
 5. Ветра Я.Я. Цитокины / Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. // Гематология и трансфузиология. — 2000. — Т. 45, № 4. — С. 46-49.
 6. Манис С.С. Роль провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β в патогенезе гестоза: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.36 / С.С. Манис; Иван. НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. — Иваново, 2006. — 24 с.
 7. Галактионов В.Г. Иммунология // Галактионов В.Г. — М.: Академия, 2004. — 520 с.
 8. Plotnikoff N.P. Cytokines: Stress and Immunity, Second Edition // Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgu A.G., Good R.A. — CRC, 2006. — 405 p.
 9. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса // Акмаев И.Г., Гриневич В.В. — М.: Медицина, 2003. — 168 с.
 10. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин — СПб.: Фолиант, 2003. — 432 с.
 11. Пат. 2291443 RU Российская Федерация, МПК7 G01N 33/68 (2006.01), G01N 33/53 (2006.01). Способ выявления новорожденных, угрожаемых по развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии / Самсонова Е.Г., Герасимова М.М., Гнусаев С.Ф.; заявитель и патентообладатель Тверская гос. мед. академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. — № 2005138808/15; заявл. 14.12.2005; опубл. 10.01.2007.
 12. Shah P. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy / P. Shah, S. Riphagen, J. Beyene, M. Perlman // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. — 2004. — Vol. 89. — P.152-155.
 13. Соколовская М. А. Факторы риска и профилактики развития синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных с первичным поражением центральной нервной системы и легких: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.09 / М.А. Соколовская; Сибирский государственный медицинский университет (Томск). — Томск, 2008. — 21 с.
 14. Неонатология. Национальное руководство / Антонов А.Г., Арестова Н.Н., Байбарина Е.Н. / Под ред. Володина Н.Н. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 749 с.
 15. Громада Н.Е. Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов, оптимизация лечения: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Н.Е. Громада; Уральская государственная медицинская академия. — Екатеринбург, 2009. — 54 с.
 16. Ng P.C. Effect of stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and newborn / P.C. Ng // J. Pediatr. — 2011. — Vol. 158, № 2. — P. 41-43.
-