

Современные представления о роли нейроиммунных звеньев в патогенезе заболеваний органов дыхания

В.А. Григорьева, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий

Current views on the role of neuroimmune components in the pathogenesis of respiratory diseases

V.A. Grigoryeva, I.M. Melnikova, Yu.L. Mizernitsky

Ярославская государственная медицинская академия; Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлен анализ современных данных о взаимосвязи нервной, иммунной и эндокринной регуляции в организме, роли нейроиммунных нарушений в патогенезе заболеваний органов дыхания, перспективе новых подходов к терапии указанных состояний. Подчеркнута актуальность и перспективность этого направления исследований.

Ключевые слова: дети, болезни органов дыхания, нейроиммунные нарушения, нейроспецифические белки, нейропептиды, эндорфины.

The paper analyzes an update on the relationships of nervous, immune, and endocrine regulations in the body, the role of neuroimmune disorders in the pathogenesis of respiratory diseases, and the promise of new approaches to the therapy of the above conditions. It highlights the urgency and perspectivity of this area of studies.

Key words: children, respiratory diseases, neuroimmune disorders, neurospecific proteins, neuropeptides, endorphins.

Заболевания органов дыхания представляют одну из наиболее важных проблем в педиатрии, поскольку до настоящего времени, несмотря на достигнутые успехи, они занимают первое место в структуре детской заболеваемости [1–3]. В развитии и формировании бронхиальной астмы наряду с иммунными процессами, являющимися основой аллергических реакций, большое значение придается нейрогенным механизмам [4]. Однако сведения литературы о роли нейроиммунных звеньев в патогенезе обструктивных заболеваний органов дыхания, в том числе аллергического генеза, довольно противоречивы, что требует исследований в данном перспективном направлении.

В последние годы было доказано, что мозг, кроме сложнейших психических и неврологических функций, не только принимает участие в генерации и регуляции иммунного ответа в ЦНС, но и сам является одним из центральных органов иммунной системы [5]. Уста-

новлено сходство в организации и функционировании нейронов мозга и клеток иммунной системы [6, 7]. Нейроэндокринные клетки мозга и клетки иммунной системы действуют в тесной кооперации и проявляют признаки сходства в своей организации [8].

Согласно данным современной литературы, иммунные реакции могут рассматриваться как составляющие нейроэндокринной активности, а сам по себе иммунный ответ, как выяснилось, невозможен без совместного участия нервной и эндокринной систем [9, 10]. Ряд проводящих путей от центральной нервной до иммунной системы имеет важное значение в физиологическом регулировании. Так, симпатическая нервная система возбуждает все лимфоидные органы с норадренергическими волокнами [11]. Выполняя общую функцию поддержания динамического гомеостаза, нервная и иммунная системы взаимодействуют по принципу взаимной регуляции [12], которая обеспечивается комплексом взаимосвязанных механизмов, действующих на межсистемном, системном, клеточном и генетическом уровнях [13].

В осуществлении нейроиммунных взаимодействий участвуют гуморальные регуляторные факторы, влияющие на обе эти системы. Данные факторы синтезируются как в нервной, так и в иммунной системе, имеют идентичную структуру, воспринимаются идентичным рецепторным аппаратом нейронов и иммунных клеток, модулируя их специфические функции [14].

Влияние высших отделов ЦНС в значительной сте-

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 4:36–40

Адрес для корреспонденции: Григорьева Василиса Александровна — ст. лаб. каф. госпитальной педиатрии Ярославской государственной медицинской академии

Мельникова Ирина Михайловна — д.м.н., доц. той же кафедры
150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., рук. Детского научно-практического пульмонологического центра Минздравсоцразвития РФ, зав. отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких МНИИ педиатрии и детской хирургии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

пени реализуется через гипоталамус [15]. Этим объясняется и тот факт, что нарушения функции самого гипоталамуса также отражаются на развитии аллергических реакций. Так, при аллергии часто выявляют признаки патологии вегетативной нервной системы. Активация ее симпатического или парасимпатического отделов по-разному отражается на развитии и течении аллергического заболевания [16]. При этом многие исследователи указывают на роль локальной, а не генерализованной дистонии обоих отделов вегетативной нервной системы. Влияние нервной системы реализуется в тканях через холинергические и адренергические рецепторы клеток посредством изменения активности эндокринных желез, центры регуляции которых находятся в гипоталамусе, а также путем образования нейропептидов [17].

Совершенно очевидно, что перинатальные повреждения ЦНС служат неблагоприятным фоном для ранних проявлений бронхиальной обструкции (обструктивного бронхита, бронхиальной астмы) у детей [18]. Перинатальное повреждение ЦНС может приводить к функциональной неустойчивости подкорковых, стволовых и спинальных структур мозга, регулирующих функции респираторной системы, что в свою очередь способствует формированию бронхолегочной патологии [19, 20].

Если при неблагоприятном течении беременности риск формирования бронхиальной астмы увеличивается в 1,9 раза, то при наличии перинатального поражения ЦНС этот риск возрастает в 2,8 раза [21]. У таких детей отмечена более ранняя манифестация и более тяжелое течение бронхиальной астмы, а также выраженная поливалентная сенсibilизация [19]. Согласно данным литературы, у 60–70% матерей детей, больных бронхиальной астмой, наблюдались гестозы первой и второй половины беременности, угроза преждевременных родов, хроническая внутриутробная гипоксия плода, недоношенность, острые инфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний и другие осложнения течения беременности [22].

По данным исследований последних лет, наиболее значимый ущерб становлению функций ЦНС плода и новорожденного наносит перинатальная гипоксия, являясь пусковым механизмом в цепи патологических реакций, приводящих к возникновению у ребенка широкого спектра нейросоматических отклонений в последующие возрастные периоды [23]. В условиях дефицита кислорода фетальный мозг испытывает срыв гомеостатических механизмов с развитием значительных метаболических нарушений [24].

Действие гипоксии, в конечном итоге, формирует симптомокомплекс расстройств как центральной, так и периферической нервной системы. При гипоксии страдает не только каждый из этих участков, но и система их взаимодействия между собой. Клинически это может проявляться вегетативно-висцеральными дис-

функциями в виде дисбаланса между возбуждающим и тормозящим влиянием, приводящего к чрезмерной «судорожности» дыхательных путей при бронхиальной астме [25]. Так, у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в периоде новорожденности, в дошкольном и школьном возрасте достоверно чаще выявляется гиперреактивность бронхов, выражающаяся в частых рецидивах обструктивных бронхитов, формировании бронхиальной астмы [26].

Выявлена высокая частота (до 36%) возникновения повторных и формирования хронических бронхолегочных заболеваний в первые 3 года жизни у детей, находившихся в неонатальном периоде на искусственной вентиляции легких по поводу дыхательных расстройств [27]. Помимо характерной для данного контингента больных бронхолегочной дисплазией, свою лепту в подобный прогноз у этих детей вносит и перинатальное повреждение ЦНС. Однако роль перинатальной гипоксии в раннем формировании и прогнозе течения бронхиальной астмы пока окончательно неясна, и требуются дальнейшие исследования в данном направлении.

Автономный неврологический контроль респираторного тракта осуществляется классическими холинергическими и адренергическими механизмами, а также неадренергическими нехолинергическими нервами и различными нейропептидами, идентифицированными в дыхательных путях [28]. Причиной изменения бронхиального тонуса считается нарушение равновесия между возбуждающими (холинергическая, нехолинергическая и адренергическая) и ингибирующими (β -адренергическая и неадренергическая системами) [29].

Неадренергические нехолинергические нервы — это третья автономная нервная система легких, состоящая из двух частей: неадренергических тормозящих нервов, вызывающих при стимуляции бронходилатацию, и нехолинергических активирующих нервов, вызывающих бронхоспазм. Поскольку основными нейротрансмиттерами или медиаторами этой системы являются нейропептиды, то неадренергические нехолинергические нервы были названы «пептидергическими» [30]. В последние годы нейропептидам отводится существенная роль в возникновении и поддержании воспалительных реакций, в развитии гиперчувствительности, гиперреактивности дыхательных путей и приступов бронхообструкции [29]. В легких человека обнаружено более 10 регуляторных нейропептидов, среди которых наиболее изучены субстанция Р, нейрокинин А, пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный интестинальный пептид, опиоидные нейропептиды [31].

Основным нейропептидом и медиатором нейrogenного воспаления, способствующим гиперсекреции слизи, отеку, сокращению гладкой мускулатуры, сосудистому спазму, считают субстанцию Р, которая является нейротрансмиттером нехолинергических возбуждающих нервов и участвует в механизме высвобо-

ждения гистамина из тучных клеток кожи [32]. Показано, что при длительно сохраняющемся воспалительном процессе происходит пролиферация нервных волокон, несущих субстанцию Р, с увеличением высвобождения нейропептида [19].

Вазоактивный интестинальный пептид является не менее важным регулятором бронхального тонуса и наиболее мощным эндогенным бронходилататором из известных в настоящее время и, как показано в ряде экспериментальных работ, противодействует бронхоспазму [32]. Указанный пептид способен расслабить трахеобронхиальную мускулатуру и предотвратить или снизить бронхоконстрикцию, вызванную гистамином, серотонином, простагландинами, нейрокинином А [15]. В дополнение к расслаблению гладкой мускулатуры вазоактивный интестинальный пептид подавляет высвобождение медиаторов воспаления в дыхательных путях [33].

Известно, что бронхи человека отвечают на воздействие вазоактивного интестинального пептида расслаблением, бронхиолы же интактны. Отмечено, что в приступном периоде бронхиальной астмы уровень субстанции Р в плазме крови увеличивался, а содержание данного пептида снижалось [17, 30].

Рядом зарубежных ученых при помощи эндотрахеальной биопсии определялось относительное количество иммунореактивных нервов, синтезирующих вазоактивный интестинальный пептид, субстанцию Р, нейропептид Y и пептид, связанный с геном кальцитонина, в эпителии и в гладких мышцах дыхательных путей здоровых людей, а также больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. При этом не было обнаружено значительных различий в количестве иммунореактивных нервов, синтезирующих пептиды. Наблюдаемые различия были очень незначительными, но наряду с этим отмечалась тенденция к уменьшению количества иммунореактивных нервов, синтезирующих вазоактивный интестинальный пептид в гладкой мускулатуре у больных бронхиальной астмой. Относительное количество иммунореактивных нервов, синтезирующих нейропептид Y в гладких мышцах в дыхательных путях, у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом также было снижено [34].

Возродился живой интерес исследователей и к эндогенным опиоидам, в частности β-эндорфину, в аспекте их участия в функционировании и регуляции нейроэндокринной системы. Так, установлено, что β-эндорфин является гормоном, лимитирующим стрессиндуцированную секрецию кортизола и АКТГ, определяющим иммунный статус [35]. Как известно, для детей, страдающих бронхиальной астмой, характерно состояние хронического психоэмоционального напряжения или стресса, поддержанию которого способствуют нарушения нейроэндокринной регуляции. Учитывая роль эндорфинов в развитии адаптационного синдрома, можно полагать, что нарушения в эндорфиновом звене эндогенной опи-

оидной системы у детей с бронхиальной астмой могут быть причиной дистресс-реакции. По данным литературы, уровень β-эндорфина в крови в условиях экспериментального стресса повышается [36].

При анализе гормонального статуса больных бронхиальной астмой отмечено, что при обострении заболевания средний уровень кортизола достоверно снижается, а уровень АКТГ повышается по сравнению со здоровыми детьми. Данный факт свидетельствует о повышении активности стрессреализующей системы в основном за счет ее гипофизарного компонента. При этом не наблюдалось восстановления уровня кортизола в периоде ремиссии, что свидетельствует о сниженной адаптации к стрессовым воздействиям [36, 37].

Наблюдаемые очень низкие показатели β-эндорфина в постприступном периоде бронхиальной астмы могут свидетельствовать о запаздывании реакции эндогенной опиоидной системы на стрессующий фактор, каковым является приступ удушья, тем более повторный. После лечения обострения бронхиальной астмы на фоне сниженного уровня АКТГ более чем в 20 раз повышался уровень β-эндорфина и соответственно уменьшалось соотношение АКТГ/β-эндорфин [38]. Исследования показали, что у детей с тяжелой бронхиальной астмой в периоде обострения на фоне последствий перинатального поражения нервной системы отмечалась тенденция к снижению содержания кортизола в плазме крови и более высокий уровень опиоидного нейропептида β-эндорфина, чем у детей, не имевших перинатальных повреждений ЦНС [30].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе нейрогенного воспаления, также активируются под действием тахикининов, в том числе нейрокинина А. Установлено, что уровень нейрокинина А в мокроте больных бронхиальной астмой в периоде обострения значительно выше (217,5 нг/мл), чем у здоровых (10 нг/мл), и зависит от степени тяжести заболевания. В периоде ремиссии уровень уменьшался, но по-прежнему оставался более высоким, чем у здоровых людей [39].

Исследования нейропептидов в педиатрической клинике продолжают, и они весьма перспективны в плане разработки новых патогенетически обоснованных терапевтических подходов при бронхиальной астме [17, 40].

В последнее время получило распространение использование нейроспецифических белков в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС, что является перспективным направлением современной нейрофизиологии и медицины. Особый интерес представляет мозгоспецифический белок S100, который участвует в осуществлении таких базовых функций, как генерация и проведение нервного импульса, деление и рост нейронов, энергетический обмен [41, 42]. Антитела к этому белку осуществляют регуляцию обменных и информационных процессов мозга [43, 44], повышают активность стресслимитирую-

щих систем [45], оказывая нейротрофическое действие, способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности [46].

Вероятные механизмы действия сверхмалых доз антител к белку S100 связаны с модификацией функциональной активности указанного эндогенного белка и его лигандов [47, 48]. В результате реализуется его ГАМК-миметическое действие, происходит восстановление ГАМК-ергической нейротрансмиссии и повышается порог тревожного реагирования в ЦНС [49]. Антитела к белку S100 в сверхмалых дозах модулируют нейрохимические процессы в головном мозге, что способствует купированию невротических и неврозоподобных состояний [42, 50].

L. Van Eldik и M. Wainwright (2003) описали двойственное действие белка S100 на головной мозг. В развивающемся мозге и при активации глии в ответ на повреждение белок S100 работает как нейротрофический, защитный фактор. При этом чрезмерная продукция белка S100 активированной глией может обуславливать усиление воспаления и нейрональной дисфункции [51].

Некоторые авторы предполагают, что белок S100 участвует в процессах регенерации ткани мозга после ишемических нарушений. Установлено, что добавление малых доз S100b в нейрональную культуру обеспечивает поддержание жизнеспособности нейронов, возможность образования и роста нейритов, тогда как в контрольных культурах нервные клетки не выживают [52].

Особенности экспрессии мозгоспецифических белков у детей и возможность их использования для диагностики перинатальных поражений ЦНС пред-

ставляют особый интерес [53, 54]. Так, при изучении динамики содержания белка S100 у детей с перинатальным поражением ЦНС отмечалось значительное увеличение его концентрации в первые 48 ч. жизни, затем наблюдалось постепенное ее снижение. Сохранение повышенной концентрации связано с увеличением частоты формирования тяжелого поражения ЦНС. На более высокий уровень белка обратно коррелировал с неблагоприятным неврологическим прогнозом [55]. У новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС был также обнаружен достоверно повышенный уровень аутоантител к мозгоспецифическим белкам [56]. Кроме того, при обследовании новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией выявлены чрезвычайно высокие концентрации S100b в моче (до 28,4 мкг/л), при этом у здоровых новорожденных уровень данного показателя был менее 1 мкг/л [57]. Однако, по мнению M. Hermann и соавт. (2000), протеин S100b не может являться диагностическим опорным показателем церебральной ишемии, так как повышение его уровня неспецифично и может отмечаться при повреждении мышечной, жировой, костной ткани [58].

Таким образом, сложность и многокомпонентность нарушений нейроиммунной регуляции при респираторной патологии, а также ограниченные возможности экстраполяции экспериментальных данных в клиническую практику, в том числе при лечении детей с бронхолегочными заболеваниями в сочетании с неврологической симптоматикой, обуславливают актуальность и перспективность данного направления исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Каганов С.Ю., Розинова Н.Н. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы. Рос вестн перинатол и педиатр 2000; 6: 6—11.
- Генне Н.А., Волков И.К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России. Пульмонология 2007; 4: 5—6.
- Мизерницкий Ю.Л. Диагностика и принципы терапии острой бронхиальной обструкции у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М 2005; 5: 87—97.
- Балкарова Е.О., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция. Рус мед журн 1998; 6: 17: 5—9.
- Сетиашвили Р.И., Малашиха Ю.А. Мозг — один из центральных органов иммунной системы. Int J Immunorehabilitation 1995; 1: 3—17.
- Inagaki S., Kito S. Peptides in the peripheral nervous system. Progr Brain Res 1986; 66: 269—316.
- Ахмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной. Успехи физиол наук 1996; 27: 1: 3—20.
- Ахмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии. Бюл экспер биол и мед 2001; 1: 22—32.
- Swaab D.F. Neuropeptides their distribution and function in the brain. Progr Brain Res 1982; 55: 97—122.
- Ахмаев И.Г., Сергеев В.Г. Взаимодействие нервных, эндокринных и иммунных механизмов мозга. Успехи физиол наук 2002; 33: 2: 3—16.
- Livnat S., Madden K.S., Felten D.L., Felten S.Y. Regulation of the immune system by sympathetic neural mechanisms. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat 1987; 11: 2-3: 145—152.
- Alves G.J., Palermo-Neto J. Neuroimmunomodulation: the cross-talk between nervous and immune systems. Rev Bras Psychiat 2007; 29: 4: 363—369.
- Russell J.H. Interaction between the immune and central nervous systems. Immunol Res 2005; 32: 1—3: 225—229.
- Cassano P., Argibay P. Depression and neuroplasticity. Interaction of nervous, endocrine and immune systems. Medicina (B Aires) 2010; 70: 2: 185—193.
- Groneberg D.A., Rabe K.F., Wagner U. et al. Vasoactive intestinal polypeptide in the respiratory tract: physiology and pathophysiology. Pneumologie 2004; 58: 5: 330—338.
- Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 2 Suppl: S66—74.
- Эубова А.А., Султанова Н.Г. Нейроиммунная регуляция при бронхиальной астме у детей. Медицинские новости Грузии 2008; 3: 78—80.
- Сорока Ю.А. Бронхообструктивный синдром в педиатрической практике. Здоровье ребенка 2006; 2: 77—81.

19. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М 2008; 100.
20. Садовничья Л.Г. Бронхиальная астма у детей. Ростов н/Д: Феникс 2007; 176.
21. Гаймоленко И.Н., Потапова Н.Л. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей. Бюл сиб мед 2007; 4: 112—116.
22. Sneyvangers Y., Peter de Winter J.P., Burger H. et al. Neonatal respiratory mechanics and development of bronchial hyperresponsiveness in preterm infants. Early Hum Dev 2004; 78: 2: 105—118.
23. Гончарова О.В. Применение препарата элькар у детей с перинатальным поражением ЦНС. Рос вестн перинатол и педиат 2005; 3: 36—41.
24. Silveira R.C., Proeianoy R.S. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2003; 88: 6: F501—504.
25. Исраелян Ю.А. Особенности формирования и клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста с перинатальным повреждением нервной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород 2008; 29.
26. Князева Е.В., Халецкая О.В., Козлова Е.М. и др. Состояние дыхательных путей у детей школьного возраста, перенесших в перинатальный период тяжелую гипоксию. Нижегородский мед журн 2006; 8: 19—23.
27. Грачева Л.В., Кузьмина Т.Б., Дементьева Г.М. и др. Хронические бронхологические заболевания в катамнезе у детей, находившихся в неонатальном периоде на искусственной вентиляции легких. Сб. научных трудов к 60-летию ГКБ №13 «Актуальные вопросы практической медицины». М: РГМУ 2000; 454—457.
28. Ichinose M. Airway autonomic nervous system dysfunction and asthma. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 1999; 37: 1: 3—9.
29. Barnes P.J. Overview of neural mechanisms in asthma. Pulmonary Pharmacol 1995; 8: 4—5: 151—159.
30. Лев Н.С. Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2000; 2: 19—23.
31. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М: Русский врач 2001; 144.
32. Black J. The Role of Mast Cells in the Pathophysiology of Asthma. N Engl J Med 2002; 346: 22: 1742—1743.
33. Pozo D., Delgado M., Martinez C. et al. Immunobiology of vasoactive intestinal polypeptide (VIP). Immunology today 2000; 21: 7—11.
34. Chanez P., Springall D., Vignola A.M. et al. Bronchial mucosal immunoreactivity of sensory neuropeptides in severe airway diseases. Am J Res Crit Care Med 1998; 158: 3: 985—990.
35. Камаев И.Т. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений. Клин мед 1997; 75: 11: 8—13.
36. Лишманов Ю.Б., Трифонова Ж.В., Цибин А.Н. и др. Эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации. Бюл экспер биол и мед 1987; 4: 422—424.
37. Корецкая Л.Р. Патогенетические аспекты изучения β-эндорфинов при бронхиальной астме. Вопр охр мат и дет 1989; 5: 9—13.
38. Каладзе Н.Н., Мурадосилова Л.И., Соболева Е.М. и др. Характеристика адаптационного потенциала организма в периоде обострения бронхиальной астмы у детей. Клин педиат 2006; 2: 15—17.
39. Mostafa G.A., Reda S.M., Abd El-Aziz M.M. et al. Sputum neurokinin A in Egyptian asthmatic children and adolescents: relation to exacerbation severity. Allergy 2008; 63: 9: 1244—1247.
40. Schmidt D., Rabe K.F. Immune mechanisms of smooth muscle hyperreactivity in asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 4.
41. Adami C., Sorci G., Blasi E. et al. S-100B expression in and effects on microglia. Glia 2001; 33: 2: 131—142.
42. Heizmann C.W., Fritz G., Schafer B.W. S-100 proteins: structure, functions and pathology. Front Biosci 2002; 7: 1356—1368.
43. Эпштейн О.И., Гайнутдинов Х.Л., Штарк М.Б. Влияние гомеопатических доз антител к антигену S-100 на электрические характеристики нейрональных мембран. Бюл экспер биол и мед 1999; 127: 4: 466—467.
44. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М: РАМН 2005; 56.
45. Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В., Макарова Т.В. Применение препарата тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. Рос психиат журн 2008; 3: 48—52.
46. Лобов М.А., Борисова М.Н., Осипова О.В. и др. Монотерапия препаратом тенотен детский при синдроме вегетативной дистонии. Педиатрия 2008; 87: 5: 112—114.
47. Эпштейн О.И., Воробьева Т.М., Берченко О.Г. и др. Влияние потенцированной формы антител к мозгоспецифическому белку S-100 на интерактивную деятельность мозга. Бюл экспер биол и мед 1999; 127: 5: 547—549.
48. Rebaudo R., Melani R., Balestrino M. et al. Antiserum against S-100 protein prevents long term potentiation through a cAMP-related mechanism. Neurochem Res 2000; 25: 4: 541—545.
49. Духина И.А. Особенности антистрессорного действия тенотена (антитела к мозгоспецифическому белку S-100) в зависимости от типа эмоционально-стрессовой реакции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2006; 23.
50. Rothermundt M., Peters M., Prehn J.H. S-100B in brain damage and neurodegeneration. Microsc Res Tech 2003; 60: 6: 614—632.
51. Van Eldik L.J., Wainwright M.S. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. Restor Neurol Neurosci 2003; 21: 3—4: 97—108.
52. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C. et al. S100 and neurospecific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. Stroke 1997; 28: 1956—1960.
53. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Хачатрян А.В. Изменение содержания нейроспецифических белков: нейроспецифической енолазы, лейцинаминопептидазы и цитокина фактора некроза опухолей у детей с перинатальным поражением ЦНС. Педиатрия 1998; 5: 15—19.
54. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327.
55. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Маркевич К.А., Трифонова О.Е. Изменение уровня белка у новорожденных с перинатально-гипоксическим поражением ЦНС. Педиатрия 2004; 1: 1—6.
56. Боклаженко Е.В. Оценка естественной реактивности организма беременных женщин и их новорожденных, проживающих в условиях экологического неблагополучия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск 2009; 32.
57. Rutzler K., Bührer C., Grimmer I. et al. Urinary S-100B concentrations in term and preterm infants at risk for brain damage. Biol Neonate 2006; 89: 4: 260—264.
58. Hermann M., Vos P., Wunderlich M.T. et al. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S100 and fibrillary acidic protein. Stroke 2000; 31: 2670—2677.

Поступила 26.05.11