

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-104-109>

Иммунологические факторы перинатального поражения нервной системы у детей, родившихся от матерей с нарушениями углеводного обмена

Богомаз Д. С.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ул. Островитянова, 1, 117997, Россия

Для цитирования: Богомаз Д. С. Иммунологические факторы перинатального поражения нервной системы у детей, родившихся от матерей с нарушениями углеводного обмена. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;197(1): 104–109. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-104-109

✉ Для переписки:

Богомаз Дмитрий Сергеевич
dmitrij.bogomaz@gmail.com

Богомаз Дмитрий Сергеевич, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей Факультета дополнительного профессионального образования, аспирант; ORCID: 0000-0002-7797-6197

Резюме

Беременность, протекающая на фоне сахарного диабета часто осложняется фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией, что оказывает влияние, в первую очередь, на нервную систему плода. Литературные данные, свидетельствуют о тесной взаимосвязи нарушений нервной и иммунной систем. Вопрос влияния аутоантител к инсулину и его рецепторам на течение беременности и состояние плода остается малоизученным. Аутоантитела к белкам нервной ткани (S100, ГФКП, ОБМ и ФРН) также оказывает влияние на нервную систему ребенка, что сопровождается иммунологическими изменениями (повышением активности) α 1-протеиназного ингибитора. Их уровень может служить маркером повреждения ЦНС. Отклонения иммунологических показателей и неврологические нарушения могут сохраняться вплоть до 18 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет, антиинсулиновые антитела, нейроантитела, нейродегенерация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-104-109>



Immunological factors of perinatal damage to the nervous system in children born to mothers with impaired carbohydrate metabolism

Bogomaz D. S.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 1, Ostrovitianov str. Moscow, 117997, Russia

For citation: Bogomaz D. S. Immunological factors of perinatal damage to the nervous system in children born to mothers with impaired carbohydrate metabolism. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;197(1): 104–109. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-104-109

Dmitriy S. Bogomaz, Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education, Postgraduate Student; ORCID: 0000-0002-7797-6197

✉ Corresponding author:

Dmitriy S. Bogomaz
dmitrij.bogomaz@gmail.com

Summary

Pregnancy occurring against the background of diabetes mellitus is often complicated by fetoplacental insufficiency, intrauterine hypoxia, which affects, first of all, the nervous system of the fetus. Literature data indicate a close relationship between disorders of the nervous and immune systems. The question of the effect of autoantibodies to insulin and its receptors on the course of pregnancy and the condition of the fetus remains poorly understood. Autoantibodies to nerve tissue proteins (S100, GFCP, OBM, and FRN) also affect the child's nervous system, which is accompanied by immunological changes (increased activity) of the $\alpha 1$ -proteinase inhibitor. Their level can serve as a marker of CNS damage. Deviations in immunological parameters and neurological disorders can persist up to 18 years.

Keywords: diabetes mellitus, anti-insulin antibodies, neuroethical, neurodegeneration

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Среди нарушений углеводного обмена наиболее значимым для плода и новорожденного являются изменения, обусловленные различными типами сахарного диабета (СД). Последний оказывает неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие плода, определяет адаптационные возможности новорожденного и ребенка на протяжении всех периодов детства [1–4].

В последнее время развитие сахарного диабета обоих типов связывают с нарушением функции или избирательной гибелью β -клеток островков Лангерганса ПЖ, синтезирующих инсулин. Доказана этиологическая роль аутоантител (ААТ) в повреждении островковых клеток поджелудочной железы при СД 1 типа. Частота обнаружения ААТ к клеткам островков Лангерганса (АТ к ICA) у больных с СД 1 составляет 60–90%, антител к инсулину (АТ к IAA) – 16–69%, к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (АТ к GAD) – 22–81% [5–9, 10–12]. Зарубежные авторы указывают на возможное развитие инсулинорезистентности и СД при повреждении антителами инсулиновых рецепторов [13].

Иммунологическим взаимодействиям матери и плода в последние годы уделяется пристальное внимание ученых. Так, известно, что большинство АТ, ассоциированных с СД 1 типа, относящихся к классу IgG, легко транспортируются от матери к плоду во время беременности и оказывают влияние на регуляцию углеводного обмена уже

внутриутробно [14]. При этом было подтверждено, что АТ к инсулину, островковым клеткам и IA-2 выявляются у новорожденных от матерей с СД 1 типа на протяжении первых 6 месяцев жизни [15]. Трансплацентарный перенос большого количества материнских АТ к инсулину способствует образованию в организме плода избытка циркулирующих иммунных комплексов – инсулин-антител. Однако, эти АТ выполняют защитную функцию инсулина от протеолитических ферментов, высвобождения заблокированных инсулиновых рецепторов, и исчезают из кровотока детей в течение первого года жизни [15]. Повышение титра аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы (АТ к ICA, IAA, GAD) у беременных не повышало риск развития осложненной беременности.

В то же время другими авторами показано, что в присутствии аутоАТ к инсулину и его рецепторам беременность протекала с такими осложнениями, как: гестоз (93,0%) многоводие (40,9%), переношенная беременность (65,6%), фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – у 91,1% [16].

Существуют данные о роли АТ к инсулину и его рецепторам в поражении нервной системы у новорожденных и детей старшего возраста. Стойкий патологический уровень этих АТ выявлен у 76,7% беременных с СД. Прогностически неблагоприятным для состояния плода и новорожденного был уровень АТ к инсулину и его рецепторам в раннем неонатальном периоде выше 50 у.е. При

этом у 77,2% новорожденных от матерей с СД имелись поражения центральной нервной системы (ЦНС), обусловленные воздействием АТ, которые сохранялись вплоть до школьного возраста [17]. Выявленные закономерности позволяют говорить о повреждающем влиянии трансплацентарно передаваемых аутоантител к инсулину и инсулиновым рецепторам в первую очередь на нервную систему плода. Но единой точки зрения в вопросах патогенетической роли АТ к инсулину в развитии перинатального поражения (ПП) ЦНС, а также их негативного воздействия на развитие плода и состояние новорожденного, нет.

В современной литературе изучается также роль и значение и других аутоантител, которые могут оказывать влияние на состояние нервной системы [18–32]. Так имеются данные о взаимосвязи между аномально повышенным уровнем аутоантител к важнейшим белкам нервной ткани при различных заболеваниях нервной системы (шизофрении, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, энцефалопатии при системной красной волчанке, тиреоидите и пр.). Речь идет о S100 (Ca²⁺-связывающем белке), основном белке миелина (myelin basic protein, МБР, ОБМ), lial fibrillary acidic protein, GFAP, ГФКП) и факторе роста нервов (nerve growth factor, NGF, ФРН).

Белок S100 из семейства нейроспецифических белков астроцитарной глии участвует в регуляции основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации. Является маркером ишемии мозга. Может стимулировать экспрессию провоспалительных цитокинов (в частности IL-1) клетками микроглии [18, 24, 27].

ОБМ является важным белковым компонентом миелина, содержащегося в мембране олигодендроцитов – основных структурных элементов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обладает выраженными иммуногенными и энцефалитогенными свойствами [19, 21, 26]. Достоверно более высокие уровни ОБМ наблюдались в группе больных с рассеянным склерозом, при цереброваскулярных инсультах, при диссеминации злокачественных опухолей в мозговую оболочку и в группах детей с диссеминированными энцефаломиелимитами [33].

ГФКП экспрессируется в центральной нервной системе в клетках астроцитов и регулирует функцию цитоскелета нервных клеток [21, 22, 24, 27, 28]. В 2016 году исследователи клиники Мэйо в США описали у пациентов с аутоиммунной астроцитопатией GFAP менингоэнцефаломиелит с воспалением мозговых оболочек, паренхимы головного мозга и спинного мозга.

ФРН является одним из основных представителей семейства нейротрофинов, который на ранних этапах развития организма регулирует дифференцировку адренергических симпатических и холинергических нейронов, чувствительных и ответственных за мнестические и когнитивные функции. Вследствие того, что глиальные клетки стимулируют нейротрофиновые рецепторы, определенный уровень ФРН в крови является показателем нормальной функции глии. Кроме того через

свои рецепторы (тирозинкиназные TrkA) ФНР оказывает регулируемую функцию на активность иммунных клеток (мастоцитов, Т- и В-лимфоцитов), а также участвует в миграции макрофагов в очаг воспаления [22, 24, 26].

По мнению ряда авторов, повышенный синтез ААТ к нейроантигенам, является специфической реакцией приобретенного иммунитета на патологический процесс в нервной ткани [29]. Попадающие в кровь антигены мозга воспринимаются клетками иммунной системы как чужеродные и инициируют иммунные реакции, в частности, синтез соответствующих аутоантител [34], что приводит к нарушению функций и метаболизма нейронов, а также глиальных клеток и запускает целый каскад патологических реакций. При наличии нейродегенерации, вызванной токсинами, гипоксией или воспалением, на фоне структурных изменений белков нервной ткани, нейроантигены (ГФКП, S100, β -амилоид и др.) поступают в спинномозговую жидкость, кровь и лимфоидную ткань, где обрабатываются антигенпрезентирующими клетками для индукции гуморального иммунного ответа в виде выработки аутоантител. Последние поддерживают нейродегенеративные изменения ЦНС посредством активации комплемента и прямого воздействия на нейронную и сосудистую архитектуру, особенно при повышенной проницаемости сосудов [30].

Доказано, что иммунная система вовлечена в патогенез перинатальных осложнений и развитие гипоксически-ишемических поражений ЦНС [27, 31, 35]. В исследованиях одних авторов концентрация нейроантигенов и ААТ к ним в спинномозговой жидкости и сыворотке коррелирует со степенью тяжести у детей с гипоксией/ишемией [29, 36].

Литвиненко И. А. изучала состояние новорожденных от матерей с СД и отметила развитие ДФ и перинатального поражения ЦНС новорожденного при снижении уровня ААТ к GFAP, ФРН, ОБМ и S100 в 1,6, 1,5, 2,6 и 2,3 раза, соответственно. Уменьшение концентрации специфических ААТ к белкам нервной ткани, поступающим в кровь плода из мозговых тканей при повреждении ГЭБ, клиницист объяснила тем, что связывание нейроантигенов происходит сначала за счет пула естественных (регуляторных) антител, и лишь при тяжелом повреждении (например, тяжелой гипоксии) повышается концентрация специфических ААТ. В исследовании автора не было случаев тяжелого гипоксического поражения ЦНС, с чем было связано отсутствие в своей работе повышенных уровней продукции ААТ к изучаемым белкам нервной ткани [37].

Таким образом, роль нейроантител при СД матери в патогенезе нарушений развития нервной системы плода и новорожденного, в том числе и симптомокомплекса ДФ, до настоящего времени не определена, также не изучен механизм воздействия ААТ. Однако установлено, что аутоантитела к белкам нервной ткани активируют неспецифический иммунитет и играют важную роль в патогенезе осложнений беременности и родов [38], а также развитии нервно-психических заболеваний, в том числе, обусловленных нарушением процессов

функционирования ЦНС у детей, рожденных от матерей с СД [29]. В частности отмечается корреляция между степенью повышения уровня ААТ и характером нервно-психических нарушений у детей раннего возраста [34].

В основе влияния неспецифического иммунитета на работу нервной системы ребенка лежит повышенный синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, -6, -8, IFN- α и - β) измененными глияльными клетками, приводящими к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [39].

При ГСД в плаценте увеличивается экспрессия ИЛ-6, Толл – подобного рецептора 4 (TLR-4) и мРНК-трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β). При ГСД в плаценте определялся повышенный уровень ИЛ-8 [40]. Другие авторы отметили при СД повышение ИФН- γ в сыворотке крови у матери и в пуповинной крови, а также понижение ИЛ-2 [41]. При СД-2 в материнской и пуповинной крови оказался повышенным ИЛ-17, ФНО- α , и ИФН- γ . D. L. Gomes Fagundes et al. уверены, что ИЛ-17 является важнейшим иммунологическим показателем воспаления при диабете [42].

Среди многочисленных иммунологических показателей особый интерес представляет лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) [29] ЛЭ – это сериновая протеаза, выделяющаяся во внеклеточное пространство из азурофильных гранул нейтрофилов вследствие дегрануляции. Главной мишенью деструктивного действия ЛЭ является межклеточное вещество соединительной ткани, выстилающей мышечные клетки венул и артериол, поэтому в ряде случаев этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, в том числе ЦНС. Основным регулятором активности ЛЭ является α 1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ), синтезируемый, в печени, который подавляет активность ЛЭ. Этот фермент, являясь, острофазным белком, одним из первых повышается при воспалении в сыворотке крови. [29, 34, 43]. В некоторых работах отечественных авторов показано, что повышение уровня α 1-ПИ в 1,2 раза в сыворотке крови матери свидетельствует о нарушениях ЦНС у ребенка [37]. Особенно это касается первого года жизни, когда практически все дети имели ПП ЦНС [44].

Заключение

Таким образом, анализ данных современной литературы показал, что нарушения углеводного обмена у беременной сопровождаются у ребенка различными перинатальными осложнениями. Поражение нервной системы у новорожденных и детей старшего возраста обусловлено, в том числе, иммунологическими нарушениями, в частности, наличием аутоантител к белкам нервной ткани: S100, основной белок миелина, глиофибрилярный кислый белок фактор роста нервов.

Повышенная продукция естественных аутоантител к белкам нервной ткани у новорожденного активирует неспецифический иммунитет, сопровождающийся дегрануляцией нейтрофилов с высвобождением лейкоцитарной эластазы, нарушением

Немаловажную роль в генезе ПП ЦНС детей, рожденных от матерей с СД, кроме внутриутробной гипоксии вследствие ФПН, играют аутоиммунные нарушения и возникновение нейродегенерации по причине повреждения ЦНС нейроантителами [36]. Так у 78% детей от матерей с повышенным уровнем ААТ во время беременности выявлена клиника перинатального поражения НС, проявлявшаяся синдромом угнетения, который в первую очередь наблюдался у детей с морфофункциональной незрелостью и недоношенными. В данной группе детей с возрастом наблюдалось неблагоприятное течение поражения нервной системы с формированием астеноневротического синдрома у 55%. Более благоприятное течение отмечалось у детей от матерей с низким уровнем аутоантител: оно характеризовалось синдромом гипервозбудимости, и в последующем наблюдалось выздоровление [44].

Ряд отечественных ученых указывают на отклонения в нервно-психическом развитии детей 6-месячного возраста, рожденных от женщин с СД, где в большей степени были представлены нарушения в области взаимодействия с предметами и сенсорной сфере; в меньшей степени выявлялись отклонения в двигательной, эмоциональной и голосовой сферах [45]. Так в исследовании Елиневской Г. Ф. с соавт. у детей от матерей с ГСД по сравнению с детьми от матерей с ожирением на первом месяце жизни преобладали более грубые нарушения моторики, отставание в вербальном развитии, в 2 раза чаще отмечалась задержка нервно-психического развития по трем параметрам (моторике, вербальном и социальном развитии), в 3 раза чаще регистрировались все виды неврологических нарушений [46].

Ретроспективный анализ 23 историй родов и данных катамнеза детей, рожденных от матерей с СД показал, что, несмотря на то, что держать голову, смеяться, сидеть и ползать все дети начали вовремя, но переворачиваться с живота на спину 21,7% наблюдаемых смогли с опозданием в 1 месяц. Ходить позже общепринятых стандартов начали 17,4% детей [47]. Следовательно, перинатальные поражения НС системы у этих детей проявлялись задержкой моторных функций.

проницаемости гематоэнцефалического барьера последующим развитием нейродегенерации.

Практически у всех детей, рожденных от матерей с СД, диагностируются перинатальные поражения ЦНС гипоксически-травматического и аутоиммунного генеза.

Влияние аутоантител к инсулину и его рецепторам на развитие перинатального поражения нервной системы у детей требуют дальнейшего изучения, поскольку существуют разные точки зрения.

Комплексная оценка изученных иммунологических показателей имеет высокое прогностическое значение для детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС в различные периоды детства вплоть до 18 лет.

Литература | References

- Burumkulova F. F., Troitskaya M. V., Petrukhin V. A., et al. Diabetic fetopathy and perinatal pathology in pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Treatment and prevention*. 2013;6(2):125–132. (In Russ).
Бурумкулова Ф. Ф., Троицкая М. В., Петрухин В. А., и соавт. Диабетическая фетопатия и перинатальная патология при беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом // Лечение и профилактика. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 125–132.
- Aulamazyan E. K., Evsyukova I. I., Yarmolinskaya M. I. The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(1):85–91. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD67185–91
Айламазян Э. К., Евсюкова И. И., Ярмолинская М. И. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета: обзор // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, вып. 1. – С. 85–91.
- Pocobelli G., Yu O., Fuller S., et al. One-Step Approach to Identifying Gestational Diabetes Mellitus: Association With Perinatal Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2018 Aug 17. doi: 10.1097/AOG.0000000000002780
- Saccone G., Khalifeh A., Al-Kouatly H. B., et al. Screening for gestational diabetes mellitus: one step versus two step approach. A meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Sep 3;1–231. doi: 10.1080/14767058.2018.1519543
- Weeks A., Liu R. H., Ferraro Z. M., et al. Inconsistent Weight Communication Among Prenatal Healthcare Providers and Patients: A Narrative Review. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 Aug;73(8):423–432. doi: 10.1097/OGX.0000000000000588
- Sahni P., Trivedi N., Omer A. Insulin Autoimmune Syndrome: a rare cause of postprandial hypoglycemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:16–0064. doi:10.1530/EDM-16–0064
- Wan X., Thomas J. W., Unanue E. R. Class-switched anti-insulin antibodies originate from unconventional antigen presentation in multiple lymphoid sites. *J Exp Med*. 2016 May 30;213(6):967–78. doi: 10.1084/jem.20151869
- Brierley G. V., Siddle K., Semple R. K. Evaluation of anti-insulin receptor antibodies as potential novel therapies for human insulin receptoropathy using cell culture models. *Diabetologia*. 2018 Jul;61(7):1662–1675. doi: 10.1007/s00125-018-4606-2.
- Costello M., Baxter R. C., Scott C. D. Regulation of soluble insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor in human serum: measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):611–617. doi:10.1210/jcem.84.2.5488
- Rowlands J., Cruzat V., Carlessi R., et al. Insulin and IGF-1 receptor autocrine loops are not required for Exendin-4 induced changes to pancreatic β -cell bioenergetic parameters and metabolism in BRIN-BD11 cells. *Peptides*. 2018 Feb;100:140–149. doi: 10.1016/j.peptides.2017.11.015.
- Ates I., Arıkan M. F., Erdogan K., et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocr Regul*. 2017 Jan 1;51(1):1–7. doi: 10.1515/enr-2017-0001.
- Parkkola A., Härkönen T., Ryhänen S. J., et al. Transglutaminase antibodies and celiac disease in children with type 1 diabetes and in their family members. *Pediatr Diabetes*. 2018 Mar; 19(2):305–313. doi: 10.1111/pedi.12563.
- Kim H. N., Fesseha B., Anzaldi L., et al. Antibody-Mediated Extreme Insulin Resistance: A Report of Three Cases. *Am J Med*. 2018 Jan;131(1):102–106. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.08.004.
- Timokhina E. S. [Clinical and metabolic pathogenetic features of gestational disorders of carbohydrate metabolism and optimization of the diagnostic algorithm]. ... candidate of medical Sciences. Tomsk, 2013–27 p. (In Russ.)
Тимохина Е. С. Клинико-метаболические патогенетические особенности гестационных нарушений углеводного обмена и оптимизация диагностического алгоритма: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2013 г. – 27 с.
- Budykina T. S. [Autoimmune aspects of pathogenesis and prevention of perinatal complications in diabetes mellitus in the mother] ... doctor of medical Sciences. Moscow, 2010–25 p. (In Russ.)
Будыкина Т. С. Аутоиммунные аспекты патогенеза и профилактики перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери: автореф. дис. ... док. мед. наук. – Москва, 2010 г. – 25 с.
- Stumpp C., Beyerlein A., Ziegler A. G., et al. Neonatal and infant beta cell hormone concentrations in relation to type 1 diabetes risk. *Pediatr Diabetes*. 2014 Nov;15(7):528–33. doi: 10.1111/pedi.12122
- Baranova S. V., Dmitrienok P. S., Buneva V. N., Nevinsky G. A. Autoantibodies in HIV-infected patients: Cross site-specific hydrolysis of H1 histone and myelin basic protein. *Biofactors*. 2019;45(2):211–222. doi:10.1002/biof.1473
- Dadas A., Washington J., Diaz-Arrastia R., Janigro D. Biomarkers in traumatic brain injury (TBI): a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Nov 8;14:2989–3000. doi: 10.2147/NDT.S125620
- Deraos G., Kritsi E., Matsoukas M. T., et al. Design of Linear and Cyclic Mutant Analogues of Dirucotide Peptide (MBP82-98) against Multiple Sclerosis: Conformational and Binding Studies to MHC Class II. *Brain Sci*. 2018 Dec 4; 8(12). pii: E213. doi: 10.3390/brainsci8120213
- Hossain I., Mohammadian M., Takala R. S., et al. Early levels of GFAP and NF-L in predicting the outcome of mild TBI. *J Neurotrauma*. 2018 Nov 29. doi: 10.1089/neu.2018.5952
- Jeffrey J., D'Cunha H., Suzuki M. Blood Level of Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Does not Correlate With Disease Progression in a Rat Model of Familial ALS (SOD1G93A Transgenic). *Front Neurol*. 2018 Nov 14;9:954. doi: 10.3389/fneur.2018.00954
- Meco D., Di Francesco A. M., Melotti L., et al. Ectopic nerve growth factor prevents proliferation in glioma cells by senescence induction. *J Cell Physiol*. 2018 Nov 11. doi: 10.1002/jcp.27430
- Mondal S., Jana M., Dasarathi S., et al. Aspirin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through interleukin-11-mediated protection of regulatory T cells. *Sci Signal*. 2018 Nov 27;11(558). pii: eaar8278. doi: 10.1126/scisignal.aar8278
- Olczak M., Kwiatkowska M., Niderla-Bielińska J., et al. Chutorański D Brain-originated peptides as possible biochemical markers of traumatic brain injury in cerebrospinal fluid post-mortem examination. *Folia Neuropathol*. 2018; 56(2):97–103. doi: 10.5114/fn.2018.76613
- Qiu X., Guo Q., Liu X., et al. Pien Tze Huang Alleviates Relapsing-Remitting Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Mice by Regulating Th1 and Th17 Cells. *Front Pharmacol*. 2018 Oct 31;9:1237. doi: 10.3389/fphar.2018.01237
- Riikonen R., Kokki H. CSF nerve growth factor (β -NGF) is increased but CSF insulin-like growth factor-(IGF-1) is normal in children with tuberous sclerosis and infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Nov 14. pii: S1090-3798(18)30088-6. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.11.001

27. He M., Shi X., Yang M., et al. Mesenchymal stem cells-derived IL-6 activates AMPK/mTOR signaling to inhibit the proliferation of reactive astrocytes induced by hypoxic-ischemic brain damage. *Exp Neurol*. 2019 Jan; 311:15–32. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.09.006
28. Wang X. C., Lei Y., Wang L., et al. Diffusion Kurtosis Imaging Reflects Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Topo II α , and O⁶-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) Expression in Astrocytomas. *Med Sci Monit*. 2018 Dec 6;24:8822–8830. doi: 10.12659/MSM.911631
29. Otman I. N. [Inflammatory and autoimmune reactions in various forms of impaired functioning of the nervous system]. ... Cand. Biol. Sciences. Moscow, 2015–24 p. (In Russ.)
Отман И. Н. Воспалительные и аутоиммунные реакции при различных формах нарушения функционирования нервной системы: автореф. дис. ...канд. биол. наук. – Москва, 2015 г. – 24 с.
30. Herz J., Köster C., Crasmöller M., et al. Peripheral T Cell Depletion by FTY720 Exacerbates Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Mice. *Front Immunol*. 2018 Aug 6;9:1696. doi: 10.3389/fimmu.2018.01696
31. Mason B., Rollins L. G., Asumadu E., et al. Nesting Environment Provides Sex-Specific Neuroprotection in a Rat Model of Neonatal Hypoxic-Ischemic Injury. *Front Behav Neurosci*. 2018 Oct 2; 12:221. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00221
32. Smith P. L., Mottahedin A., Svedin P., et al. Peripheral myeloid cells contribute to brain injury in male neonatal mice. *J Neuroinflammation*. 2018 Oct 30;15(1):301. doi: 10.1186/s12974-018-1344-9
33. Skripchenko N. V., Ivanova G. P., Skripchenko E. Yu., et al. Clinical and laboratory differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Pediatrics named after G. N. Speransky*. 2017; 96 (4): 34–42. (In Russ.)
Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Скрипченко Е. Ю. и соавт. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – Том: 96. – № 4. – 2017. – С. 34–42
34. Morozov S. G., Kozhevnikova E. N., Petkevich N. P., et al. Neuroimmune status of children with perinatal pathology of the nervous system. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014;13(5):33–39. (In Russ.)
Морозов С. Г., Кожевникова Е. Н., Петкевич Н. П. и соавт. Нейроиммунный статус детей с перинатальной патологией нервной системы. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014, т. 13, № 5, с. 33–39.
35. Yu. Y., Yan Y., Luo Z., et al. Effects of human umbilical cord blood CD34+ cell transplantation in neonatal hypoxic-ischemia rat model. *Brain Dev*. 2018 Aug 31. pii: S0387-7604(18)30425-X. doi: 10.1016/j.braindev.2018.08.007
36. Vetchinkina Yu. V. [Clinical significance of antibodies to neurospecific antigens in newborns born in asphyxia]. author's abstract. ... candidate of medical Sciences. Saint-Petersburg, 2014, 26 p. (In Russ.)
Ветчинкина Ю. В. Клиническое значение антител к нейроспецифическим антигенам у новорожденных, родившихся в асфиксии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2014 г. – 26 с.
37. Litvinenko I. A. [Effectiveness of predicting diabetic fetopathy in pregnant women with gestational diabetes mellitus]. author's abstract. ... candidate of medical Sciences. Moscow, 2012–129 p. (In Russ.)
Литвиненко И. А. Эффективность прогнозирования диабетической фетопатии у беременных с гестационным сахарным диабетом: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Москва, 2012 г. – 129 с.
38. Sureshchandra S., Marshall N. E., Wilson R. M., et al. Inflammatory Determinants of Pregravid Obesity in Placenta and Peripheral Blood. *Front Physiol*. 2018 Aug 7; 9:1089. doi: 10.3389/fphys.2018.01089
39. Hagberg H., Gressens P., Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol*. 2012 Apr;71(4):444–57. doi: 10.1002/ana.22620
40. Mrizak I., Grissa O., Henault B., et al. Placental infiltration of inflammatory markers in gestational diabetic women. *Gen Physiol Biophys*. 2014; 33(2):169–76. doi: 10.4149/gpb_2013075
41. Hara Cde C., França E. L., Fagundes D. L., et al. Calderon Ide M. Characterization of Natural Killer Cells and Cytokines in Maternal Placenta and Fetus of Diabetic Mothers. *J Immunol Res*. 2016;2016:7154524. doi: 10.1155/2016/7154524.
42. Gomes Fagundes D. L., França E. L., da Silva Fernandes R. T., et al. Calderon Ide M. Changes in T-cell phenotype and cytokines profile in maternal blood, cord blood and colostrum of diabetic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Mar;29(6):998–1004. doi: 10.3109/14767058.2015.1031739
43. Brener A., Lebenthal Y., Interator H., et al. Long-term safety of α -1 antitrypsin therapy in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Immunotherapy*. 2018 Sep;10(13):1137–1148. doi: 10.2217/imt-2018-0047
44. Papisheva O. V., Besedina M. V., Morozov S. G., et al. The effect of maternal autoantibodies to nerve tissue proteins on the state of the nervous system of newborns and young children. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2013, vol. 12, No. 3, pp. 25–31. (In Russ.)
Папышева О. В., Беседина М. В., Морозов С. Г., и соавт. Влияние материнских аутоантител к белкам нервной ткани на состояние нервной системы новорожденных и детей раннего возраста. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии, 2013, т. 12, № 3, с. 25–31.
45. Logutova L. S., Petrukhin V. A., Bocharova I. I., Burumkulova F. F., Gur'eva V. M., Aksenov A. N., Bashakin N. F., Troitskaia M. V., Pavlovich I. V., Musorina L. N. Monitoring of newborn infants born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(2):89–94. (In Russ.)
Логутова Л. С., Петрухин В. А., Бочарова И. И., Бурумкулова Ф. Ф., Гурьева В. М., Аксенов А. Н., Башакин Н. Ф., Троицкая М. В., Павлович И. В., Мусорина Л. Н. Мониторинг новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 89–94.
46. Elinevskaya G. F., prilutskaya V. A., Zelenevsky V. B. Influence of metabolic disorders in mothers on the health status of children during the newborn period. *Medical journal*, 2012, no. 1, pp. 34–37. (In Russ.)
Елиневская Г. Ф., Прилуцкая В. А., Елиневский В. Б. Влияние метаболических нарушений у матерей на состояние здоровья детей периода новорожденности // Медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 34–37.
47. Shaposhnikova E. V., Vedmed A. A., Batchinina O. V. The effects of gestational diabetes on pregnancy and the neonate: complication and outcomes in births. *Smolensk medical almanac*. 2017; 4: 57–60. (in Russ.)
Шапошникова Е. В., Ведмедь А. А., Бацунина О. В. Перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете: особенности течения периода новорожденности, раннего детства // Журнал Смоленский медицинский альманах. – 2017. № 4. – С. 57–60.