

УДК 616.8-001.83-005.4-001-079.4-053.31/.36-02:618.5-06

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ И ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹Михаленко И.В., ²Кривоногова Т.С., ²Михалев Е.В., ²Столицин В.А.,
³Гергет О.М., ¹Хантова З.К.

¹ОГБУЗ Детская поликлиника №3, Томск, e-mail: mihalenko.irina@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск;

³ГОУ ВПО Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

Представлены результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования 120 доношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением нервной системы и 120 доношенных детей с травматическим поражением нервной системы. В неонатальном периоде проведен статистический анализ анамнеза, клиники, неврологического статуса и показателей лабораторного обследования. Проведена оценка адаптационно-компенсаторных возможностей новорожденных детей с гипоксически-ишемическим и травматическим поражением нервной системы в возрасте одного месяца. На основании статистически значимых морфоструктурных показателей лимфоцитов периферической крови и стандартных ультразвуковых параметров головного мозга в возрасте одного месяца представлена математическая модель дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений нервной системы у доношенных детей, обладающая высокой специфичностью и чувствительностью. Полученные сравнительные характеристики и диагностическая модель могут быть рекомендованы к использованию практическими врачами амбулаторно-поликлинического звена.

Ключевые слова: новорожденный, гипоксия, травматическое поражение ЦНС.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS HYPOXIC-ISCHEMIC AND TRAUMATIC BRAIN INJURY IN NEONATES

¹Mikhalenko I.V., ²Krivanogova T.S., ²Mikhalev E.V., ²Stolitsin V.A.,
³Gergert O.M., ¹Haitova Z.K.

¹Children's Clinic №3, Tomsk, e-mail: mihalenko.irina@yandex.ru;

²Siberian State Medical University, Tomsk;

³National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

The presented results of clinical, laboratory and instrumental examination of 120 full-term neonates with hypoxic-ischemic brain injury and 120 full-term neonates with traumatic brain injury. In the neonatal period, was conducted the statistical analysis of history, clinical, neurological status and indicators of laboratory examination. The evaluated adaptive-compensatory abilities of neonates with hypoxic-ischemic and traumatic brain injury at the age of one month. On the basis of statistically significant morphologic indicators in peripheral blood lymphocytes and standard parameters of ultrasonic image of the brain at the age of one month was presented the mathematical model of the differential diagnosis of hypoxic-ischemic and traumatic brain injury in full-term neonates having. The mathematical model have high specificity and sensitivity. The resulting comparative characteristics and diagnostic mathematical model can be recommended for use by outpatient care.

Keywords: neonates, hypoxia, traumatic brain injury.

Диагностика поражений нервной системы у доношенных новорожденных в первые дни жизни обусловлена трудностью дифференцирования физиологических адаптационных процессов от патологических, как при клиническом осмотре, так и при использовании современных лабораторно-диагностических методов, которые не всегда могут предоставить объективную информацию о степени тяжести заболевания и последующем прогнозе [1,2,3,4].

Основываясь на учении Г. Селье и Г.Х. Гаркави о реализации неспецифического адаптационного стресс-синдрома, доказавших существование последовательно возникающих неспецифических адаптационных реакций организма и установивших, что для каждого адаптационного

типа характерен комплекс изменений в нейро-эндокринной системе, проявляющийся количественным и качественным изменением структуры лимфоцитов [2,3,4,5,6,7,8,9].

Нами проведено комплексное исследование структуры лимфоцитов периферической крови (кариометрия) и ультразвуковое исследование головного мозга у доношенных новорожденных для оценки компенсаторно-адаптационных реакций при поражениях нервной системы.

Целью настоящей работы явилось изучение адаптационно-компенсаторных реакций в неонатальном периоде у доношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемическим и травматическим поражением нервной системы.

Материалы и методы

Обследовано 310 доношенных детей в 2011-2013 гг. на базе МАБУ ДГБ №1 г. Томска (главный врач А.П. Балановский) и ЛОЦ «Здоровая мама – крепкий малыш» г. Томска (руководитель центра д-р мед. наук, профессор Т.С. Кривоногова).

Катамнестическое наблюдение исследуемых детей проводилось в несколько этапов. На I этапе (родильный дом или отделение патологии новорожденных) оценивалась динамика симптомов и синдромов заболевания, проводилось комплексное инструментальное обследование, включающее нейросонографию головного мозга, рентгенологическое обследование головы и шейного отдела позвоночника в двух проекциях, ультразвуковое обследование органов грудной и брюшной полости. Клинический диагноз был установлен на основании данных анамнеза, оценки неврологического и соматического статуса, инструментальных и лабораторных методов исследования. В возрасте одного месяца, на II этапе (амбулаторно-поликлиническом) оценивали динамику течения заболевания, общее состояние ребенка, оценка физического развития и проводилось дополнительное инструментальное обследование, включающее определение нейроспецифической енолазы (NSE), методом твердофазного ИФА наборами фирмы «CanAg» (Канада), нейровизуализация структуры головного мозга ультразвуковым аппаратом «Aloca» SSD 650» (Япония), а также морфологическое исследование лимфоцитов периферической крови. Исследование морфологии лимфоцитов капиллярной крови производилось на мазках, до лечения, приготовленных по традиционной гематологической методике. Мазки фиксировали в метаноле и окрашивали по Нохту-Максимову. Изображение лимфоцитов получали со светового микроскопа Axiostarplus (Carl Zeiss, Германия), оснащенного цифровой фотокамерой. Анализ полученных изображений лимфоцитов, измерение площади, периметра клетки и ядра проводили с использованием программы Image J, разработанной by Wayne Rasband, National Institute soft Health (USA) и свободно доступной на публичном домене в сети Internet [10]. Для измерения размеров лимфоцитов предварительно производили съёмку объект-микрометра при тех же условиях, что и съёмка лимфоцитов, и калибровали шкалу измерения в мкм. Для каждого лимфоцита измеряли площадь, периметр клетки и ядра. На каждом мазке до лечения было обмерено 50 лимфоцитов.

В результате исследования новорожденные были разделены на две группы. В первую группу сравнения вошли 120 доношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (рубрика P91.0 по МКБ-10), гестационным возрастом 38-40 недель, средней массой тела 3530(3419-3746) г.

Во вторую группу сравнения вошли 120 доношенных новорожденных с травматическим поражением ЦНС (рубрика P10.0 по МКБ-10), гестационным возрастом 38-40 недель, средней массой тела 3780(3479-3872) г.

Группу контроля составили 50 здоровых доношенных новорожденных, родившихся при сроке гестации 39(38-40) недель.

Диагноз ставился в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» (2000) и «Классификацией последствий перинатальных поражений нервной системы у детей раннего возраста» (РАСПИМ, 2005).

Критериями для включения детей в первую и вторую группы являлись: гестационный возраст новорожденных 38-40 недель; отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса; отсутствие генетической патологии, врожденных пороков развития по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования; отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH-синдрома у новорожденных; отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем анализе крови и биохимических показателях; отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии; наличие информированного согласия родителей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета R-system. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Проводился описательный и сравнительный анализ. Данные представлены в виде среднего (Me), а также квартильного отклонения (Q1-Q3) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна-Уитни для не нормально распределенных параметров. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Общее состояние новорожденных детей групп сравнения в раннем неонатальном периоде расценивалось как легкое либо средней степени тяжести, что было обусловлено неврологической симптоматикой. Статистически значимых отличий по сроку гестации и средней массе тела у новорожденных исследуемых групп не было выявлено.

Среди 120 новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС через естественные родовые пути родилось 84 (70 %) ребенка, в результате кесарева сечения 36 (30 %) детей. Показаниями для экстренного абдоминального родоразрешения были слабость родовой деятельности 19 (15,8 %), не поддающаяся корригирующей терапии; клинически узкий таз 11(9,2 %); неправильное положение плода 6(5 %). У 20 (16,7 %) детей отмечалась задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу I степени, 23 (19,2 %) ребенка родилось в удовлетворительном состоянии; в состоянии кардиореспираторной депрессии – 17 (14,2 %) и в асфиксии – 15 (12,5 %) новорожденных.

В группе новорожденных с травматическим поражением ЦНС через естественные родовые пути родилось 62 (51,6 %) ребенка, проведения операции кесарева сечения понадобилось 58 (48,3 %) женщинам. У 23

(19,2 %) женщин наблюдалась слабость родовой деятельности; клинически узкий таз 17 (14,2 %); неправильное положение плода 16 (13,3 %), короткая пуповина плаценты 2 (1,6 %). У 16 (13,3 %) детей отмечалась задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу I степени, 15 (12,5 %) детей родились в удовлетворительном состоянии, в состоянии кардиореспираторной депрессии 14 (11,7 %) новорожденных и в асфиксии 8 (6,7 %) новорожденных.

Клиническая картина неврологических синдромов в неонатальном периоде у новорожденных первой и второй групп статистически не отличалась. Неврологическая симптоматика у детей первой группы характеризовалась синдромами возбуждения – 64 (53,3 %) пациента, внутричерепной гипертензии – 77 (64,2 %) детей, вегето – висце-

ральных нарушений – 98 (81,6 %) наблюдений. В группе детей с травматическим поражением ЦНС выявлялись синдромы возбуждения – 73 (60,8 %) случая, внутричерепной гипертензии – 86 (71,6 %) пациентов, вегето – висцеральных нарушений – 91 (75,8 %) ребенок.

К первому месяцу жизни сывороточная концентрация нейроспецифической енолазы (NSE) в первой группе новорожденных составляла 0,081(0,064-0,103) (мкг/л), во второй группе – 0,093(0,072-0,150) (мкг/л), в группе контроля – 0,067(0,055-0,082) (мкг/л), статистически значимых отличий между группами не выявлено.

К концу неонатального периода при статистическом анализе показателей кариограммы лимфоцитов были выявлены статистически значимые отличия между группами (табл. 1).

Таблица 1

Показатели кариометрии лимфоцитов
в зависимости от этиопатогенеза поражения нервной системы
у доношенных новорожденных в возрасте 1-го месяца, Ме (Q1-Q3).

Показатели	Группа контроля (n=50)	Первая группа (n=120)	Вторая группа (n=120)
Среднее значение диаметра ядра (мкм)	64,72 (64,27-64,97)	58,28 (55,03-60,57) p=0,001 p ₁₋₂ =0,001	70,44 (66,99-73,96) p=0,001
Среднее значение диаметра клетки (мкм)	94,78 (91,78-97,21)	80,71 (74,53-86,78) p=0,001 p ₁₋₂ =0,001	105,46 (97,21-114,61) p=0,001
Среднее значение периметра ядра (мкм)	29,61 (29,40-29,86)	28,38 (27,02-29,93) p=0,001 p ₁₋₂ =0,001	30,87 (30,18-31,65) p=0,001
Среднее значение периметра клетки (мкм)	35,21 (34,42-36,26)	32,58 (31,19-33,97) p=0,001 p ₁₋₂ =0,001	37,32 (35,40-39,07) p=0,001

Примечание: p – статистические отличия с группой контроля
p₁₋₂ – статистические отличия между группами сравнения

В месячном возрасте при сравнительном анализе показателей морфоструктуры лимфоцитов у детей первой группы лимфоциты имели ядра с мелкодисперсным хроматином, характеризующий усиленный апоптоз, что подтверждало наличие ишемического процесса. У детей второй группы при оценке показателей кариограммы регистрировались лимфоциты со сниженным содержанием хроматина в ядрах и также

наблюдалось увеличение числа лимфоцитов с полиплоидными ядрами, что выявляло не только тяжесть ишемического процесса, но и наличие стрессора (дисциркуляторные процессы в нервной ткани) [5,6,7,8,9,11].

В месяц жизни при статистическом анализе показателей нейросонограммы были выявлены статистически значимые отличия между группами сравнения и группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Показатели нейросонограммы у доношенных новорожденных в зависимости от этиопатогенеза поражения нервной системы в возрасте 1-го месяца, Ме (Q1-Q3).

Показатели	Группа контроля (n=50)	Первая группа (n=120)	Вторая группа (n=120)
Глубина переднего рога левого желудочка (мм)	1,6 (1,2-2,0)	2,2 (1,9-3,0) p=0,001	2,0 (1,5-2,8)
Глубина тела левого желудочка (мм)	1,4 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0) p=0,001	2,0 (1,5-2,7) p=0,004
Ширина затылочного рога левого желудочка (мм)	10,7 (10,0-11,0)	11,4 (10,7-12,0) p=0,003 p ₁₋₂ =0,026	11,0 (10,0-11,4) p=0,001
Глубина переднего рога правого желудочка (мм)	1,6 (1,2-2,0)	2,4 (2,0-3,4) p=0,001 p ₁₋₂ =0,024	2,0 (1,5-3,0) p=0,01
Глубина тела правого желудочка (мм)	1,4 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0) p=0,001	2,0 (1,8-3,0) p=0,001
Ширина затылочного рога правого желудочка (мм)	10,7 (10,0-11,0)	12,0 (10,7-13,0) p=0,001	11,0 (10,0-12,0) p=0,001
Коронарное сечение переднего рога слева (мм)	2,0 (1,5-2,0)	2,4 (2,0-3,2) p=0,001	2,1 (2,0-2,9) p=0,001
Коронарное сечение переднего рога справа (мм)	2,0 (1,5-2,0)	2,9 (2,0-3,6) p=0,001 p ₁₋₂ =0,031	2,0 (2,0-3,0) p=0,001
Третий желудочек (мм)	3,0 (2,6-3,0)	3,4 (2,8-3,8) p=0,001 p ₁₋₂ =0,001	4,8 (4,6-5,2) p=0,001
Субарахноидальное пространство слева (мм)	1,8 (1,5-1,8)	2,2 (2,0-2,8) p=0,001	2,4 (2,0-3,8) p=0,001
Субарахноидальное пространство справа (мм)	1,8 (1,5-1,8)	2,2 (2,0-2,8) p=0,001	2,4 (2,0-3,7) p=0,001
Межполушарная борозда (мм)	2,8 (2,4-3,0)	3,8 (3,0-5,1) p=0,001	3,95 (3,0-5,6) p=0,001

Примечание: p – статистические отличия с группой контроля
p₁₋₂ – статистические отличия между группами сравнения

При сравнительной характеристике показателей нейросонограммы к месяцу жизни у детей первой группы наблюдалось перераспределение ликвора в боковые желудочки головного мозга с асимметрией рогов боковых желудочков и расширение межполушарной щели, что подтверждало склонность

этих детей к гидроцефалии. У детей второй группы на нейросонограмме регистрировалось увеличение субарахноидального пространства, расширение межполушарной щели и размеров третьего желудочка, указывающего на окклюзионные процессы в ликворной системе головного мозга детей [12].

При проведении статистического анализа были получены прямые корреляционные взаимосвязи между средним значением диаметра ядра и средним значением диаметра клетки лимфоцитов периферической крови с размерами третьего желудочка на нейросонограмме ($r=0,52$; $p=0,05$ и $r=0,46$; $p=0,05$). Также были установлены обратные корреляционные взаимосвязи среднего значения диаметра ядра и среднего значения диаметра клетки лимфоцитов периферической крови с шириной затылочного рога на нейросонограмме ($r=-0,29$; $p=0,05$ и $r=-0,30$; $p=0,05$), что подтверждает ранее полученные результаты о влиянии тяжести ишемических процессов в нервной системе на морфологию лимфоцитов периферической крови [2,5,6,7,8,9,11,12].

Проведенный математический анализ показателей нейросонограммы и морфологии лимфоцитов периферической крови позволил предложить математическую модель дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений нервной системы у доношенных новорожденных в неонатальном периоде.

Для построения данной диагностической модели использовали самообучающуюся искусственную нейронную сеть, где входными показателями нейросети были взяты 12 стандартных статистически значимых показателей нейросонограммы, а также 4 статистически значимых показателя морфологии лимфоцитов. Диагноз, определяемый нейронной сетью, представляется в ячейке выходных показателей в виде цифры, которая обозначает один из классов заболеваний. Так, при значении выходного показателя 0 диагностируется отсутствие заболевания. При значении выходного показателя 1 диагностируется гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. При значении выходного показателя 2 диагностируется гипоксически-травматическое поражение ЦНС.

Математическая модель описывает работу уже обученной нейронной сети, осуществляя прямое распространение сигнала по закону:

$$S = \sum_{i=1}^n x_i w_i$$

где n – число входов нейрона; x_i – значение i -го входа нейрона; w_i – вес i -го синапса (вес коэффициентов нейронной сети). Проведенная оценка диагностической значимости предложенного подхода показала, что полученная нами модель обладает высокой степенью распознавания: специфичность модели – 89,2 %, чувствительность – 92 %.

Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют прийти к заключению, что в зависимости от тяжести и длительности ишемических процессов в нервной системе происходило количественное изменение хроматина в ядрах лимфоцитов периферической крови. У доношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы компенсаторно-приспособительная реакция характеризовалась сохранностью адаптационно-компенсаторных возможностей организма. У доношенных новорожденных с травматическим поражением нервной системы выявлялось наличие стрессора, сопровождающееся нарастанием тяжести ишемических процессов, проявляющееся снижением адаптационно-компенсаторных возможностей организма.

Статистически значимые показатели кариометрии лимфоцитов периферической крови и нейросонограммы позволили создать математическую модель дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений нервной системы у доношенных детей к месяцу жизни.

Данную модель дифференцирования рекомендуется использовать как дополнительный лабораторно-диагностический метод определения клинического диагноза, с целью оценки прогноза заболевания, тактики ведения и создания индивидуальной программы реабилитации для детей различных групп риска в лечебно-профилактических учреждениях амбулаторно-поликлинического этапа.

Список литературы

1. Шабалов Н.П. Неонатология. 1, 2 т. – М.: МЕДпрессинформ, 2009.
2. Ковтун О.П., Громада Н.Е., Брехман С.Е., Бушуева Т.В. Содержание ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови и иммунологические показатели у новорожденных с тяжелым перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. – №4. – С. 100-104.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1990. – 222 с.
4. Громада Н.Е. Цитокиновый профиль и количественное значение ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови у новорожденных с гипоксическим перинатальным поражением ЦНС // Журнал Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7. – № 3. – С. 14-18.
5. Rehm K.E., Xiang L., Elci O.U., Griswold M., Marshall Jr. G.D. Variability in Laboratory Immune Parameters Is Associated with Stress Hormone Receptor Polymorphisms // Neuroimmunomodulation. – 2012. – Vol. 19. – pp. 220-228.
6. Xiang L., Del Ben K.S., Rehm K.E., Marshall G.D. Effects of acute stress-induced immunomodulation on TH1/TH2 cytokine and catecholamine receptor expression in human peripheral blood cells // Neuropsychobiology. – 2012. – Vol. 65. – pp. 12-19.

7. Bronkhorst I.H., Jehs T.M., Dijkgraaf E.M., Luyten G.P., van der Velden P.A., van der Burg S.H., Jager M.J. Effect of Hypoxic Stress on Migration and Characteristics of Monocytes in Uveal Melanoma // *JAMA Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 51. – no. 1.

8. Yang W., Yu M., Fu J., Bao W., Wang D., Hao L., Yao P., Nüssler A.K., Yan H., Liu L. Deoxynivalenol induced oxidative stress and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes // *Food Chem Toxicol.* – 2014. Feb. 64:383-96.

9. Hall J.M., Witter A.R., Racine R.R., Berg R.E., Podawiltz A., Jones H., Mummert M.E. Chronic psychological stress suppresses contact hypersensitivity: potential roles of dysregulated cell trafficking and decreased IFN- γ production // *Brain Behav Immun.* – 2014. Feb. – 36:156-64.

10. <http://www.bioinformatix.ru/dokumentatsiya-po-imagej/index.php>

11. Kramer D.R., Winer J.L., Pease B.A., Amar A.P., Mack W.J. Cerebral vasospasm in traumatic brain injury // *Neurol Res Int.* – 2013. – 415813.

12. Guevara E., Berti R., Londono I., Xie N., Bellec P., Lesage F., Lodygensky G.A. Imaging of an inflammatory injury in the newborn rat brain with photoacoustic tomography // *PLoS One.* – 2013. – Dec 26. – 8(12).

References

1. Shabalov N.P. Neonatologija. 1, 2 t. M.: MEDpress-inform, 2009.

2. Kovtun O.P., Gromada N.E., Brohman S.E., Bushueva T.V. DNA content in the nuclei of peripheral blood lymphocytes and immunological parameters in infants with severe perinatal hypoxic central nervous system. // *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* – 2009. – №4. – S. 100-104.

3. Garkavi L.H., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptive response and resistance. Rostov n/D: Izd-vo Rost, un-ta, 1990. 222 s.

4. Gromada N.E. Cytokine profile and the quantitative value of DNA in the nuclei of peripheral blood lymphocytes in infants with perinatal hypoxic CNS. // *Zhurnal Citokiny i vospaleniye.* – 2008. – T. 7. – № 3. – S. 14-18.

5. Rehm K.E., Xiang L., Elci O.U., Griswold M., Marshall, Jr. G.D. Variability in Laboratory Immune Parameters Is Associ-

ated with Stress Hormone Receptor Polymorphisms. *Neuroimmunomodulation.* – 2012. – vol. – 19. – pp. 220-228.

6. Xiang L., Del Ben K.S., Rehm K.E., Marshall G.D. Effects of acute stress-induced immunomodulation on TH1/TH2 cytokine and catecholamine receptor expression in human peripheral blood cells. *Neuropsychobiology.* 2012. – vol. – 65. – pp. 12-19.

7. Bronkhorst I.H., Jehs T.M., Dijkgraaf E.M., Luyten G.P., van der Velden P.A., van der Burg S.H., Jager M.J. Effect of Hypoxic Stress on Migration and Characteristics of Monocytes in Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2010. – vol. – 51. – no. 1.

8. Yang W., Yu M., Fu J., Bao W., Wang D., Hao L., Yao P., Nüssler A.K., Yan H., Liu L. Deoxynivalenol induced oxidative stress and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes. *Food Chem Toxicol.* 2014. – Feb. – 64:383-96.

9. Hall J.M., Witter A.R., Racine R.R., Berg R.E., Podawiltz A., Jones H., Mummert M.E. Chronic psychological stress suppresses contact hypersensitivity: potential roles of dysregulated cell trafficking and decreased IFN- γ production. *Brain Behav Immun.* 2014 Feb. – 36:156-64.

10. <http://www.bioinformatix.ru/dokumentatsiya-po-imagej/index.php>

11. Kramer D.R., Winer J.L., Pease B.A., Amar A.P., Mack W.J. Cerebral vasospasm in traumatic brain injury. *Neurol Res Int.* 2013. – 415813.

12. Guevara E., Berti R., Londono I., Xie N., Bellec P., Lesage F., Lodygensky G.A. Imaging of an inflammatory injury in the newborn rat brain with photoacoustic tomography. *PLoS One.* 2013. – Dec 26. – 8(12).

Рецензенты:

Желев В.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск;

Нагаева Т.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.