

УДК 616-092.6:616-01/09

СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ И ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА

¹Конюченко Е.А., ¹Ульянов В.Ю., ¹Пучиньян Д.М., ¹Норкин И.А., ²Дроздова Г.А.¹ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России, Саратов, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com;²ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, e-mail: g-drozdova@yandex.ru

Исследование посвящено изучению механизмов пато- и саногенеза травматической болезни спинного мозга. Методом твердофазного иммуноферментного анализа на 1-4-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки определено содержание нейроспецифических белков (фосфорилированного нейрофиламента-H, антител к миелин-ассоциированному гликопротеину, основного белка миелина, цилиарного нейротрофического фактора, нейротрофина-3, нейротрофина-4/5), а также про- (TNF α , IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в сыворотке крови у 40 пациентов с осложненными травматическими повреждениями шейного отдела позвоночника. Установлено, что процессы ремоделирования спинного мозга в остром и раннем периодах травматической болезни характеризуются комбинацией механизмов альтерации и регенерации нервной ткани, направленность и выраженность которых определяется появлением разного характера и силы корреляций между содержанием нейроспецифических белков, про- и противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: спинной мозг, травматическая болезнь, патогенез, плазматические нейроспецифические белки, цитокины, иммуноферментный анализ

COMPARATIVE ANALYSIS OF CONTENT NEUROSPECIFIC PROTEINS AND CYTOKINES IN SERUM OF THE PATIENTS IN THE ACUTE AND EARLY PERIODS TRAUMATIC SPINAL CORD DISEASES

¹Konyuchenko E.A., ¹Ulyanov V.Y., ¹Puchinyan D.M., ¹Norkin I.A., ²Drozdova G.A.¹FGBU «SarNIITO» Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com;²FGBOU VPO «Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: g-drozdova@yandex.ru

Study investigates the mechanisms of pathogenesis and sanogenesis traumatic spinal cord disease. Examined by solid immunoassay the content 1-4th, 7th, 14th, 21th and 30th days of plasmatic neurospecific proteins (phosphorylated neurofilament-H, antibodies to glycoprotein myelinassociated, myelin basic protein, ciliary neurotrophic factor, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5), pro- (TNF α , IL-1 β , IL-6) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in the serum of 40 patients with complicated traumatic injuries of the cervical spine. Found that the remodeling of the spinal cord in acute and early periods of traumatic disease characterized by a combination of mechanisms of alteration and nerve regeneration, direction and intensity of which is determined by the appearance of a different nature and strength of the correlations between the content neurospecific proteins, pro-and anti-inflammatory cytokines.

Keywords: spinal cord, traumatic disease, pathogenesis, plasmatic neurospecific proteins, cytokines, enzyme immunoassay

Основу неспецифической реакции организма на травматическое повреждение вещества спинного мозга составляет инициация экспрессии различных цитокинов, определяющих направленность и интенсивность тканевого метаболизма, активацию механизмов апоптоза, выраженность локальной и системной воспалительной реакции, формирование и регуляцию иммунного ответа, а также состоятельность процессов ремоделирования поврежденной нервной ткани. Данные процессы реализуются за счет аутокринных, паракринных, эндокринных гуморальных межклеточных и межсистемных взаимодействий интерлейкинов, факторов некроза опухолей, хемокинов, интерферонов, колониестимулирующих и ростовых факторов, которые определяют функциональную активность отдельных клеток (нейронов, астроцитов

и глии) в зоне, окружающей первичный травматический очаг, их способность к пролиферации и дифференцировке, а также выживаемость или программируемую гибель. Эти факторы определяют конечный объем повреждения спинного мозга и возможность последующей внутриклеточной регенерации выживших нейронов или интенсивность неонейрогенеза [1, 3, 8].

Острый период травматической болезни спинного мозга характеризуется гиперпродукцией как паренхиматозной микроглии, локализованной вдоль участка повреждения, так и провоспалительных цитокинов, за которой следует выработка различных подсемейств нейроспецифических белков – нейротрофинов, цилиарных нейротрофических факторов, нейропозитивных цитокинов и других факторов роста нервной ткани. Так, интерлейкины IL-1 β , IL-6, индуциру

астроцитами экспрессию факторов роста нервов, цилиарного нейротрофического фактора, способствуют внутриклеточной регенерации нервной ткани. Представители суперсемейства факторов некроза опухоли регулируют ремиелинизацию аксонов посредством активации специфических высокоаффинных мембраносвязанных или растворимых рецепторов [2, 5, 10].

Активация провоспалительных цитокинов в остром периоде травматической болезни спинного мозга также сопровождается одновременным увеличением синтеза их антагонистов – противовоспалительных интерлейкинов 4, 10, которые способствуют выживанию нейронов и глии в зоне так называемой «пенумбры» за счет ингибирования локальной (органной) воспалительной реакции и инициации продукции факторов роста нервной ткани [4, 6].

Патогенетически значимый цитокиновый дисбаланс, развивающийся при травматической болезни спинного мозга, ведет к ее прогрессированию за счет формирования множества новых «цитокиновых каскадов», определяющих амплификацию и пролонгирование эффектов цитокинов и включение так называемых «порочных кругов», ведущих к возникновению множественной органной дисфункции/недостаточности и системных осложнений [7, 9].

В этой связи определение корреляционных взаимоотношений содержания плазматических нейроспецифических белков и цитокинов у больных с осложненными повреждениями позвоночника позволяет вскрыть новые механизмы пато- и саногенеза травматической болезни спинного мозга.

Цель – на основании сопоставительного анализа содержания нейроспецифических белков, про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника выявить новые и значимые в пато- и саногенезе корреляции, характеризующие remodelирование нервной ткани в посттравматическом периоде.

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились 40 пациентов обоего пола в возрасте $24 \pm 7,5$ лет с осложненными травматическими повреждениями шейного отдела позвоночника, находившихся в клинике нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России в период с 2011 по 2013 гг. Все пациенты поступили в стационар в течение 1-4 суток с момента получения травмы и были сопоставимы по механизму повреждений и степени выраженности неврологического дефицита (класс А, В по шкале Frankel). Контрольную группу составили 40 условно здоровых лиц, также сопоставимых по полу и возрасту.

В обеих группах обследованных в утренние часы и натощак при пункции локтевой вены осуществля-

ли взятие проб крови в объеме 5 мл. Кровь оставляли для свертывания при комнатной температуре, центрифугировали при 2000 оборотах/мин в течение 10 минут для получения сыворотки. Методом иммуноферментного анализа изучали количественное содержание в сыворотке крови нейроспецифических белков – фосфорилированного нейрофиламента-Н (pNF-H, пг/мл), антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG, титр антител) (Buhlmann, Switzerland), основного белка миелина (MBP, нг/мл) (BioVendor, Czech Republic), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF, пг/мл) (R and D Systems USA and Canada), нейротрофина-3 (NT-3, пг/мл), нейротрофина-4/5 (NT-4, пг/мл) (Ray Bio Human) и цитокинов – фактора некроза опухоли (TNF α , пг/мл), интерлейкина 1 β (IL-1 β , пг/мл), интерлейкина 6 (IL-6, пг/мл), интерлейкина 4 (IL-4, пг/мл), интерлейкина 10 (IL-10, пг/мл) (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, РФ). Исследования нейроспецифических белков и цитокинов в сыворотке крови в исследуемой группе осуществляли на 1-4-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки с момента получения травмы, в контрольной группе – однократно.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS 20 Statistics. Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро – Уилкса). Большинство наших данных не соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовали непараметрические критерии (U-критерий Манна – Уитни). Сопоставительный анализ статистически значимых показателей проводили с помощью определения коэффициента корреляции рангов Спирмена (R). Рассчитывали показатель достоверности (p), который определяли как статистически значимый при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника в остром и раннем периодах травматической болезни нами были выявлены отдельные статистически достоверные корреляции между содержанием в сыворотке крови нейроспецифических белков – маркеров альтерации нервной ткани и цитокинов (табл. 1).

Сопоставительный анализ уровня pNF-H на 1–4-е сутки с момента получения травмы свидетельствовал о наличии сильной положительной корреляции с концентрациями TNF α ($p < 0,05$) и IL-4 ($p < 0,05$). На 7-е сутки уровень pNF-H со средней силой положительно коррелировал с IL-1 β ($p < 0,05$). На 14-е сутки фиксировали появление средней силы положительной связи между содержанием pNF-H и TNF α ($p < 0,05$), IL-1 β ($p < 0,05$). На 21-е сутки обнаруживали средней силы положительные корреляции pNF-H с IL-6 ($p < 0,05$) и IL-10 ($p < 0,05$). На 30-е сутки была выявлена средней силы положительная связь между концентрациями pNF-H и IL-10 ($p < 0,05$).

Изучение взаимосвязи между титром anti-MAG и содержанием цитокинов

свидетельствовало о появлении на 7-е сутки после травмы положительной средней силы корреляции анти-MAG с TNF α ($p < 0,05$), которая также сохранялась на 14-е ($p < 0,05$) и 21-е сутки ($p < 0,05$). Положительная средней силы корреляция обнаруживалась между анти-MAG и IL-1 β на 14-е ($p < 0,05$) и 21-е сутки

($p < 0,05$), сила которой становилась слабой к 30-м суткам с момента травмы ($p < 0,05$). На 21-е ($p < 0,05$) и 30-е сутки ($p < 0,05$) возникала сильная положительная связь между концентрациями анти-MAG и IL-6, а также слабая положительная корреляция между анти-MAG и IL-4 ($p < 0,05$).

Таблица 1

Корреляции маркеров альтерации нервной ткани и провоспалительных цитокинов при травматической болезни спинного мозга

Нейроспецифический белок	1–4 сутки		7 сутки		14 сутки		21 сутки		30 сутки	
	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p
pNF-H	TNF α	+0,73	IL-1 β	+0,36	TNF α	+0,44	IL-6	–0,37	IL-10	+0,67
	IL-1 β	+0,71	TNF α ,	$p > 0,05$	IL-1 β	+0,58	IL-10	+0,43	TNF α ,	$p > 0,05$
	IL-4, 6, 10	$p > 0,05$	IL-4, 6, 10		IL-4, 6, 10	$p > 0,05$	TNF α , IL-1 β , 4	$p > 0,05$	IL-1 β , 4, 6	
анти-MAG	TNF α , IL-1 β , 4, 6, 10	$p > 0,05$	TNF α	+0,40	TNF α	+0,53	TNF α	+0,69	IL-1 β	+0,33
			IL-1 β , 4, 6, 10	$p > 0,05$	IL-1 β	+0,48	IL-1 β	+0,67	IL-6	+0,79
					IL-4, 6, 10	$p > 0,05$	IL-6	+0,73	IL-4	+0,33
							IL-4	+0,28	TNF α ,	$p > 0,05$
MBP	TNF α	+0,52	TNF α	+0,58	IL-6	–0,27	IL-6	–0,50	IL-6	–0,59
	IL-1 β	+0,23	IL-1 β	+0,31	IL-4	+0,37	IL-4	+0,58	IL-4	+0,44
	IL-4	+0,29	IL-4, 6, 10	$p > 0,05$	TNF α ,	$p > 0,05$	IL-10	+0,63	IL-10	+0,42
	IL-10	+0,31			IL-1 β , 10		TNF α ,	$p > 0,05$	TNF α ,	$p > 0,05$
	IL-6	$p > 0,05$					IL-1 β		IL-1 β	

Примечание: «+» – положительная корреляция; «–» – отрицательная корреляция.

Анализ корреляций содержания MBP показал наличие на 1-4-е сутки положительных средней силы связи с TNF α ($p < 0,05$) и IL-10 ($p < 0,05$), слабой силы – с IL-1 β ($p < 0,05$) и IL-4 ($p < 0,05$). На 7-е сутки уровень MBP слабо положительно коррелировал с TNF α ($p < 0,05$) и IL-1 β ($p < 0,05$). На 14-е сутки появилась слабая отрицательная корреляция MBP и IL-6 ($p < 0,05$) и средняя положительная – с IL-4 ($p < 0,05$). На 21-е сутки после травмы отмечали появление средней силы отрицательной связи между содержанием MBP и IL-6 и средней силы положительной связи с IL-4 и IL-10 ($p < 0,05$), которые сохранялись и на 30-е сутки ($p < 0,05$).

Изучение у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника острый и ранний периоды травматической болезни содержания нейроспецифических белков – маркеров регенерации нервной ткани и цитокинов также позволило нам выявить отдельные значимые взаимосвязи между ними (табл. 2).

Корреляционный анализ содержания CNTF в сыворотке крови на 1–4-е сутки после получения травмы свидетельствовал о возникновении слабой положительной связи с IL-4 ($p < 0,05$) и средней положительной – с IL-10 ($p < 0,05$). В этот же период отмечали образование положительной корреляции: сильной – с TNF α ($p < 0,05$), средней – с IL-6 ($p < 0,05$) и слабой – с IL-1 β ($p < 0,05$). На 7-е сутки корреляции CNTF с TNF α становились слабыми ($p < 0,05$), однако характер связей не изменялся. 14-е сутки после травмы характеризовались появлением средней положительной связи содержания CNTF с IL-4 ($p < 0,05$) и IL-10 ($p < 0,05$). В эти же сроки фиксировали средней силы положительную корреляцию исследуемого показателя с TNF α ($p < 0,05$) и IL-1 β ($p < 0,05$) и слабую – с IL-6 ($p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи NT-3 с уровнями цитокинов обнаруживал на 1–4-е сутки сильную положительную корреляцию NT-3 с IL-4 ($p < 0,05$), IL-10 ($p < 0,05$).

На 7-е сутки содержание NT-3 со средней силой положительно коррелировало с IL-4 ($p < 0,05$) и IL-10 ($p < 0,05$). На 14-е сутки посттравматический период характеризовался появлением множества положительных корреляций, а имен-

но сильной с IL-4 ($p < 0,05$), средней силы – с IL-1 β , 6 и 10 ($p < 0,05$) и слабой – с TNF α ($p < 0,05$). На 21-е и 30-е сутки концентрация NT-3 со средней силой положительно коррелировала с уровнем IL-10 ($p < 0,05$).

Таблица 2

Корреляции маркеров регенерации нервной ткани и противовоспалительных цитокинов при травматической болезни спинного мозга

Нейроспецифический белок	1–4 сутки		7 сутки		14 сутки		21 сутки		30 сутки	
	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p
CNTF	IL-4	+0,25	IL-4	+0,27	IL-4	+0,34	IL-4	+0,23	IL-4, 10, TNFα, IL-1β, 6	p > 0,05
	IL-10	+0,30	TNFα	+0,33	IL-10	+0,37	IL-10, TNFα, IL-1β, 6	p > 0,05		
	TNFα	+0,71	IL-1β, 6, 10	p > 0,05	TNFα	+0,39				
	IL-1β	+0,19			IL-1β	+0,37				
	IL-6	+0,34			IL-6	+0,25				
NT-3	IL-4	+0,73	IL-4	+0,47	IL-4	+0,72	IL-10	+0,62	IL-10	+0,59
	IL-10	+0,72	IL-10	+0,57	IL-10	+0,46	IL-4, TNFα, IL-1β, 6	p > 0,05	IL-4, TNFα, IL-1β, 6	p > 0,05
	IL-1β	+0,44	TNFα, IL-1β, 6	p > 0,05	TNFα	+0,29				
	TNFα, IL-6	p > 0,05			IL-1β	+0,47				
					IL-6	+0,31				
NT-4	IL-10	+0,38	IL-4, 6, 10	p > 0,05	IL-4, 6, 10, TNFα, IL-1β	p > 0,05	IL-4, 6, 10, TNFα, IL-1β	p > 0,05	IL-4, 10, 6, TNFα, IL-1β	p > 0,05
	TNFα, IL-1β, 4, 6	p > 0,05	TNFα, IL-1β	p > 0,05						

Примечание. «+» – положительная корреляция; «-» – отрицательная корреляция.

Исследование взаимосвязи NT-4 показало лишь формирование положительной корреляции средней силы на 1–4-е сутки с IL-10 ($p < 0,05$). В остальные сроки наблюдения статистически достоверных корреляций NT-4 с цитокинами выявлено не было.

Согласно современным представлениям, процессы ремоделирования спинного мозга в посттравматическом периоде характеризуются усилением экспрессии разнообразных нейроспецифических белков и цитокинов, которые оказывают стимулирующее или угнетающее влияние на структуру и функционирование вторично поврежденных нейронов и клеток глии. При этом формируются новые временные регулирующие рецептор-опосредованные взаимодействия различных цитокинов, изучение хронометража которых позволяет оценивать преобладание в каждый момент времени механизмов альтерации или регенерации нервной ткани, что определяет возможности ее ремоделирования в посттравматическом периоде [1, 3].

Проведенный сопоставительный анализ содержания иммунологических маркеров ремоделирования нервной ткани и цитокинового профиля в сыворотке крови показал наличие отдельных разного характера и силы корреляций между ними.

В условиях альтерации нервной ткани в сроки с 1-х по 14-е сутки после травмы нами было обнаружено инициирующее влияние высвобождаемых в системный кровоток pNF-H и MBP на продукцию макрофагальной нейроглией TNF α . Это, по нашему мнению, может быть обусловлено массовой гибелью нейронов при первичном повреждении вещества спинного мозга, фрагменты и содержимое которых, в том числе и высвобождаемые в системный кровоток цитоплазматические нейроспецифические белки, вызывают гиперцитокинемию. Развитию последней также способствует миграция мононуклеаров в очаг повреждения и продукция ими свободных радикалов (миелопероксидазы, пероксинитрита) и хемокинов, активирующих нейроны и глиocyты

на синтез цитокинов. Обнаруженная нами возрастающая корреляция рNF- κ B с уровнем IL-1 β в сроки с 7-х по 14-е сутки с момента травмы, вероятно, связана с участием IL-1 β в рекрутинге клеток иммунной системы и реализации через активацию нейтрофилов вторичного иммуно-воспалительного ответа. Появление отрицательных корреляций на 21–30-е сутки между рNF- κ B, MBP и IL-6 может свидетельствовать о дальнейшей инициации «цитокинового» каскада, направленного на процессы ремиелинизации поврежденных аксонов. Появление положительных корреляций между содержанием анти-MAG и TNF α , IL-1 β , усиливающихся к 21-м суткам после получения травмы, может отражать степень выраженности повреждения вещества спинного мозга, обусловленную прогрессией локальной (органной) воспалительной реакции демиелинизацией нервных волокон. Полученные нами сведения согласуются с данными [3, 9] об инициации продукции цитокинов клетками макрофагальной нейтрофилии под влиянием цитоплазматических нейроспецифических белков, высвобождающихся при повреждении клеточных мембран нейронов.

Наряду с описанными корреляциями концентраций нейроспецифических белков и провоспалительных цитокинов, начиная с 21-х суток посттравматического периода, нами были обнаружены положительные взаимосвязи с противовоспалительными IL-4, 10, что мы считаем связанным с их регулирующим влиянием на выработку нейротрофических факторов, патофизиологический эффект которых направлен на повышение выживаемости сохранившихся нейронов в зоне вторичного повреждения спинного мозга. Аналогичные сведения приводятся в работах [6, 7], отражающих полифункциональные регулирующие влияния отдельных цитокинов на факторы роста нервов.

Процесс регенерации нервной ткани характеризовался двухфазными корреляциями между содержанием CNTF и уровнями про- и противовоспалительных цитокинов. Так, была зафиксирована положительная корреляция с провоспалительными цитокинами на 1–4-е и 14-е сутки. Это мы связываем с выработкой клетками макрофагальной нейтрофилии TNF α , IL-1 β и 6, которые потенцируют выработку астроцитами CNTF, максимально необходимого для восстановления поврежденных нейронов спинного мозга в условиях возникновения первичного и прогрессирования вторичного повреждения. Решающая роль TNF α , IL-1 β и 6 в иницировании процессов ремиелинизации поврежденных нервных волокон описана в работе [3]. Аналогичное двухфазное по-

явление на 1–4-е и 14-е сутки положительных корреляций CNTF с противовоспалительными IL-4, 10 обусловлено, по нашему мнению, с ограничением выраженности локальной воспалительной реакции, что создает оптимальные условия для выживания нейронов в зоне «пенумбры» в периоды наиболее агрессивного воздействия на них, в том числе – провоспалительных цитокинов. Однако низкие уровни содержания противовоспалительных цитокинов, а также слабые и средней силы их корреляции с CNTF отражают относительную недостаточность ограничивающих воспаление механизмов, что делает весьма затруднительными возможности внутриклеточной регенерации нейронов. Обнаруженные нами сильные и средние положительные корреляции уровней NT-3 с IL-10 во все сроки наблюдения свидетельствуют о комплексных трофных эффектах на нервную ткань. Появление слабой и средней силы положительных связей с отдельными провоспалительными цитокинами в сроки с 1-х по 14-е сутки по данным [2, 10] может быть связано с инициацией ремиелинизации поврежденных аксонов.

Выводы

1. Процессы ремоделирования спинного мозга в остром и раннем посттравматическом периодах определяются комбинацией механизмов альтерации и регенерации нервной ткани, направленность и выраженность которых характеризуется динамическими изменениями соотношений нейроспецифических белков и цитокинов в сыворотке крови.

2. Содержание нейроспецифических белков в сыворотке крови при альтерации нервной ткани характеризуется преимущественным появлением отдельных преимущественно положительных корреляций с провоспалительными цитокинами; при регенерации – с противовоспалительными.

Список литературы

1. Болевич С.Б., Войнов В.А. Молекулярные механизмы в патологии человека: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 208 с.
2. Борщенко И.А. Некоторые аспекты патофизиологии травматического повреждения и регенерации спинного мозга // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2000. – № 2. – С. 28–31.
3. Бэр М. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия / Под ред. М. Бэра; пер. с англ.; под ред. В.П. Зыкова, П.Р. Камчатного. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 429 с.
4. Гранди Д., Суэйн Э. Травма спинного мозга: пер. с англ. П.В. Дорошенко, Б.Л. Лихтермана, А.В. Рылова / под ред. И.Н. Шевелева. – М.: БИНОМ, 2008. – 124 с.
5. Долгих Т.И., Савалкин В.И., Меньшикова И.В. Диагностическое и прогностическое значение определения

TNF- α , IL-8 и IL-6 у больных с микоплазменными пневмониями // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4–5. – С. 519–522.

6. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. – СПб.: Наука, 2005. – 157 с.

7. Одинак М.М., Цыган Н.В. Механизмы повреждения и регенерации нейронов при травме спинного мозга (состояние проблемы) // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2003. – № 2. – С. 97–103.

8. Черных Е.Р. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммуно-терапевтических воздействий при лечении сепсиса // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 415–429.

9. Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б. Моноклональные антитела к нейроспецифическим белкам. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2007. – 344 с.

10. Hayashi M., Ueyama T., Nemoto K. Sequential mRNA expression for immediate early genes, cytokines, and neurotrophins in spinal cord injury // J. Neurotrauma. – 2000. – Vol. 17, № 3. – P. 203–218.

M. Bjera; per. s angl.; pod red. V.P. Zykova, P.R. Kamchatnogo. Moscow: BINOM. Laboratorija znanij, 2011. 429 p.

4. Grandi D., Sujejn Je. Travma spinnogo mozga (Spinal Cord Injury) / Per. s angl. P.V. Doroshenko, B.L. Lihtermann, A.V. Rylova / Pod red. I.N. Sheveleva. Moscow: BINOM, 2008. 124 p.

5. Dolgih T.I., Sovalkin V.I., Men'shchikova I.V. Med. Immunologija, 2007, t. 9, no. 4–5, pp. 519–522.

6. Odnak M.M., Cygan N.V. Faktory rosta nervnoy tkani v tsentral'noy nervnoy sisteme (Nerve growth factors in the central nervous system). St. Petersburg: Nauka, 2005. 157 p.

7. Odnak M.M., Cygan N.V. Vestn. Ros. voen.-med. akad., 2003, no. 2, pp. 97–103.

8. Chernyh E.R. Med.immunologija, 2001, t. 3, no. 3, pp. 415–429.

9. Chekhonin V.P., Gurina O.I., Dmitrieva T.B. Monoklonal'nye antitela k neyrospeetsificheskim belkam (Monoclonal antibodies to neurospecific proteins). Moscow: «Medicina», 2007. 344 p.

10. Hayashi M., Ueyama T., Nemoto K. J. Neurotrauma, 2000, vol. 17, no.3, pp. 203–218.

References

1. Bolevich S.B., Vojnov V.A.. Molekuljarnye mehanizmy v patologii cheloveka: Rukovodstvo dlja vrachej (Molecular mechanisms in human pathology: a guide for doctors). Moscow: «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2012. 208 p.

2. Borshhenko I.A. Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko, 2000, no.2, pp. 28–31.

3. Bjer M. Nejiroprotekcija: modeli, mehanizmy, terapija (Neuroprotection: models, mechanisms, therapy) / Pod red.

Рецензенты:

Слободской А.Б., д.м.н., профессор, заведующий отделением ортопедии ГУЗ «ОКБ», г. Саратов;

Щуковский В.В., д.м.н., профессор, ГУЗ «Перинатальный центр», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.