Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

УДК 616.831-053.32:612.071.1

М.І. Лісяний[1], Т.К. Знаменська[2], В.Ю. Мартинюк[3], В.Б. Швейкіна[2]

До питання про нейроімунні механізми у формуванні перинатального ураження головного мозку

[1]ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ
[2]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ
[3]Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):72-89; doi 10.15574/SP.2019.102.72

For citation: Lisyany NI, Znamenska TK, Martyniuk VYu, Shveikina VB. (2019). To the question of neuroimmune mechanisms in the formation of perinatal brain damage. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 72-89. doi 10.15574/SP.2019.102.72

Стаття присвячена актуальній проблемі неонатології, перинатальної неврології та імунології, зокрема нейроімунології, — питанням щодо нейроімунних механізмів у формуванні перинатального ураження головного мозку у новонароджених.
Показано ембріональний період розвитку імунної системи плода, який характеризується формуванням і дозріванням основних ланок неспецифічного (вродженого) та адаптивного (специфічного) імунітету. Зокрема формування неспецифічних механізмів резистентності імунної системи, які відіграють головну роль у захисті організму дитини на ранніх етапах онтогенезу.
Визначено, що взаємодія імунної та нервової систем має комплексний характер, починаючи від індукування їх аферентних відділів на ранніх етапах імуногенезу і закінчуючи наступною активацією ефферентних ланок зазначених систем. В основі цієї взаємодії лежить здатність цитокінів функціонувати і як імунорегулятори, і нейропептиди одночасно.
Висвітлено сучасні дані літератури про імунозахисну, нейроцитотоксичну та нейропротекторну функції мікрогліальних клітин ЦНС. Показано походження і розвиток мікроглії. Проаналізовано гетерогенність цих клітин, показано їх фізіологічну роль у здоровому організмі, забезпечення контролю за діяльністю живих нейронів, а також її реакція на патологічні стани. Наведено дані літератури про протизапальну та ремієлінізуючу дію мікроглії та її гуморальних чинників.
У статті висвітлено основні принципи взаємодії нервової та імунної систем, а також деякі питання щодо ролі нейроімунних механізмів у формуванні перинатального ураження головного мозку; зазначено, що у формуванні та прогресуванні постгіпоксичної енцефалопатії тригерним фактором є локальне запалення з подальшим накопиченням антитіл і вторинним пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру.
Наведено дані літератури щодо нейроімунних механізмів у формуванні дитячого церебрального паралічу. З перивентрикулярною ділянкою пов'язані мітоз, міграція нейронів до кори і підкіркових структур, а також, що особливо важливо у період онтогенезу, аксональний синаптогенез із клітинами-мішенями і формування функціональних систем. Прогредієнтність патологічних змін, зокрема перивентрикулярної ділянки, обумовлена імунологічним дисбалансом. Інтерес до розгляду системи цитокінів можна пояснити залученістю зазначених медіаторів міжклітинної взаємодії у патогенез перивентрикулярної лейкомаляції як одного з провідних патоморфологічних субстратів при ДЦП у передчасно народжених дітей.
Вивчення популяційного складу імунокомпетентних клітин, медіаторів їх міжклітинної взаємодії, маркерів проникності гематоенцефалічного бар'єру при гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС різного ступеня важкості дозволить висвітлити нові ланки нейроімунного конфлікту у патогенезі неврологічних порушень у новонароджених, зокрема недоношених і дітей раннього віку.
Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
Ключові слова: новонароджений, головний мозок, імунітет, цитокіни, мікрогліальні клітини, онтогенез.

To the question of neuroimmune mechanisms in the formation of perinatal brain damage

N.I. Lisyany[1], T.K. Znamenska[2], V.Yu. Martyniuk[3], V.B. Shveikina[2]
[1]SI «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv
[2]SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv
[3]Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article is devoted to the urgent problem of neonatology, perinatal neurology and immunology, in particular neuroimmunology — to questions about the neuroimmune mechanisms of the formation of perinatal brain damage in newborns.
The embryonic period of the development of the nervous system of the fetus is presented, which is characterized by the formation and maturation of the main links of non-specific and adaptive (specific) immunity. In particular, we form non-specific mechanisms of the resistance of the immune system, which play a major role in protecting the child's body in the early stages of ontogenesis.
It was determined that the interaction of the immune and nervous systems is complex, starting from the induction of their afferent departments in the early stages of immunogenesis and ending with the subsequent activation of the efferent units of these systems. The basis of this interaction is the ability of cytokines to act as both an immunoregulator and a neuropeptide simultaneously.
The contemporary literature data on the immunoprotected, neurotoxic, and neuroprotective functions of CNS microglial cells are highlighted.
The origin and development of microglia is presented. The heterogeneity of these cells was analyzed, their physiological role in a healthy body, the monitoring of the activity of living neurons, and their response to pathological conditions are shown. Some literature data on the anti-inflammatory and remyelinating function of microglia and its humoral factors are presented.
The article highlights the basic principles of the interaction of the nervous and immune systems, as well as some questions about the role of neuroimmune mechanisms in the formation of perinatal brain damage, it is indicated that, in the formation and progression of posthypoxic encepholopathy, the trigger factor is local inflammation with subsequent accumulation of antibodies and secondary alteration of the blood-brain barrier.
Some literature data on the participation of neuroimmune mechanisms in the formation of cerebral palsy are presented. Mitosis, migration of neurons to the cortex and subcortical structures, as well as, which is very important in the period of ontogenesis, axonal synaptogenesis with target cells and the formation of functional systems are associated with the periventricular region. The predictability of pathological changes, in particular the periventricular region, is due to immunological imbalance.
The interest in considering the cytokine system is explained by the involvement of these mediators of intercellular interaction in the pathogenesis of periventricular leukomalacia, as one of the main pathomorphological substrates in cerebral palsy in premature babies.
The study of the population composition of immunocompetent cells, mediators of their intercellular interaction, and markers of the permeability of the blood-brain barrier in case of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system of varying severity will highlight new links in the neuroimmune conflict in the pathogenesis of neurological disorders in newborns, in particular premature and young children.
No conflict of interest was declared by the authors.
Key words: newborn, brain, immunity, cytokines, microglial cells, ontogenesis.

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

К вопросу о нейроиммунных механизмах в формировании перинатального поражения головного мозга

Н.И. Лисяный[1], Т.К. Знаменская[2], В.Ю. Мартынюк[3], В.Б. Швейкина[2]

[1]ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

[2]ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

[3]Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Статья посвящена актуальной проблеме неонатологии, перинатальной неврологии и иммунологии, в частности нейроиммунологии, — вопросам о нейроиммунных механизмах формирования перинатального поражения головного мозга у новорожденных.

Представлен эмбриональный период развития нервной системы плода, который характеризуется формированием и дозреванием основных звеньев неспецифического и адаптивного (специфического) иммунитета. В частности, формированию неспецифических механизмов резистентности иммунной системы, которые играют главную роль в защите организма ребенка на ранних этапах онтогенеза.

Определено, что взаимодействие иммунной и нервной систем имеет комплексный характер, начиная от индуцирования их афферентных отделов на ранних этапах иммуногенеза и заканчая последующей активацией эфферентных звеньев указанных систем. В основе этого взаимодействия лежит способность цитокинов выступать в качестве как иммунорегулятора, так и нейропептида одновременно.

Освещены современные данные литературы по иммунозащитной, нейротоксической и нейропротекторной функции микроглиальных клеток ЦНС. Представлено происхождение и развитие микроглии. Проанализирована гетерогенность этих клеток, показана их физиологическая роль в здоровом организме, обеспечение контроля за деятельностью живых нейронов, а также представлена их реакция на патологические состояния. Приведены некоторые данные литературы по поводу противовоспалительной и ремиелинизирующей функции микроглии и ее гуморальных факторов.

В статье освещены основные принципы взаимодействия нервной и иммунной систем, а также некоторые вопросы о роли нейроиммунных механизмов в формированиии перинатального поражения головного мозга; указано, что в формировании и прогрессировании постгипоксической энцефалопатии триггерным фактором является локальное воспаление с последующим накоплением антител и вторичной альтерацией гематоэнцефалического барьера.

Приведены некоторые данные литературы об участии нейроиммунных механизмов в формировании детского церебрального паралича. С перивентрикулярной областью связаны митоз, миграция нейронов к коре и подкорковым структурам, а также, что очень важно в периоде онтогенеза, аксональный синаптогенез с клетками мишенями и формированием функциональных систем. Прогредиентность патологических изменений, в частности перивентрикулярной области, обусловлена иммуннологическим дисбалансом. Интерес к рассмотрению системы цитокинов объясняется вовлечением данных медиаторов межклеточного взаимодействия в патогенез перивентрикулярной лейкомаляции как одного из основных патоморфологических субстратов при ДЦП у преждевременно рожденных детей.

Изучение популяционно состава иммунокомпетентных клеток, медиаторов их межклеточного взаимодействия, маркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС различной степени тяжести позволит осветить новые звенья нейроиммунного конфликта в патогенезе неврологических нарушений у новорожденных, в частности недоношенных и детей раннего возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденный, головной мозг, иммунитет, цитокины, микроглиальные клетки, онтогенез.

Незважаючи на значні успіхи фундаментальної біології, фізіології та медицини, проблема перинатального ураження центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених дітей посідає одне з провідних місць у сучасній педіатрії. Це обумовлено прогресивним зростанням частоти й важкості клінічного перебігу церебральних порушень у дітей раннього віку, які часто призводять до формування інвалідності з дитинства [1,7,10,12,18].

Впровадження сучасних високотехнологічних методів реанімації, інтенсивної терапії та виходжування новонароджених дозволило знизити дитячу смертність, а також зберегти життя дітям із різною перинатальною патологією, яка раніше вважалася некурабельною [11,45,94,96].

Виживання новонароджених з низькою масою тіла при народженні (НМТН) — менше 1500 г — у родопомічних закладах III рівня сягає 79%. Проте висока частота важкої перинатальної патології у дітей цієї категорії зумовила зростання дитячої інвалідності, у структурі якої провідні позиції належать патології нервової системи та органів чуття [11,19].

Згідно із статистичними даними МОЗ України, показник дитячої інвалідності в Україні за останні 5 років зріс на 6,9% і на 01.01.2019 року становив 161594 дитини. Серед причин інвалідності у дітей віком до 18 років на першому місці виокремлено вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії — 49256 дітей (питома вага 30,5%), на другому місці — захворювання нервової системи — 25579 дітей (питома вага 15,8%), третьому — розлади психіки та поведінки — 25462 дитини (питома вага 15,75%). Отже, у понад 100 тисяч дітей основною причиною інвалідності, як безпосередньою, так і дотичною, є патологія нервової системи.

Отримані останніми десятиліттями дані не викликають сумнівів у тому, що в етіології переважної більшості захворювань нервової системи дитячого віку лежать різноманітні морфофункціональні зміни головного мозку, які виникають у процесі індивідуального нейроонтогенезу. Часовий діапазон їх появи варіює від перших тижнів внутрішньоутробного розвитку до постнатального періоду. Перелік неврологічних і психіатричних розладів, пов'язаних із гіпоксичними ураженнями головного мозку, надзвичайно великий — від затримки психомовленнєвого і моторного розвитку до важких форм дитячого церебрального паралічу (ДЦП), що супроводжується когнітивною недостатністю, судомами [2,10,13,18,21,23,96].

На сьогодні очевидно, що патогенетичні механізми гіпоксично-ішемічного ураження

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

головного мозку необхідно розглядати не тільки в контексті некроз-апоптоз, а й з позицій включення вторинного нейроімунного механізму нейродеструкції, що визначає обсяг кінцевого дефекту і віддалений результат церебрального пошкодження [3,5,16,23,36,96].

Це призводить до розвитку неврологічного дефіциту не тільки відразу після народження, але й у наступні періоди постнатального онтогенезу, характер і ступінь виразності якого визначається локалізацією патологічного вогнища в мозку. Водночас останнім часом у літературі є вказівки на дестабілізацію не тільки церебральних клітинних мембран з постгіпоксичними змінами метаболізму в головному мозку, а й пошкодження мембранних структур клітин, що формують гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), які проявляються розширенням щільних ендотеліальних контактів, набряком і набуханням відростків астроцитів, порушенням сталості внутрішнього середовища і процесів дифузії [5,28,41].

При цьому вважають, що порушення цілісності ГЕБ відбувається або миттєво, упродовж декількох хвилин після церебральної гіпоксії-ішемії, або в пізній реакції пошкодження ГЕБ. Водночас порушення резистентності ГЕБ стає причиною проникнення в кров нейроспецифічних білків, які мають високу антигенність. У відповідь імунна система реагує виробленням антитіл, які сприяють виникненню нейроімунного конфлікту, порушенню нормального метаболізму клітин-мішеней, мієліноутворенню та деструкції нейронів. З іншого боку, пусковий механізм нейроімунного компонента в патології ЦНС на сьогодні пов'язують із міграцією імунокомпетентних клітин через ГЕБ, до яких можуть належати реактивні клони Т-клітин і неактивовані клітини імунологічної пам'яті [25,32].

Проникли в нервову систему активовані Т-клітини, а також вдруге активовані макрофаги і резидентні макрофаги ЦНС, а саме клітини мікроглії, виділяють прозапальні цитокіни — інтерферон-g (INF-g), фактор некрозу пухлини-α (TNF-α), лімфотоксин, внаслідок чого спостерігається локалізація запальної відповіді. Через різке зростання вмісту медіаторів запалення швидко змінюється мікрооточення мозкових структур, повторно порушується проникність ГЕБ, і в результаті відкривається доступ вторинного потоку моноцитів, макрофагів та інших клітин запалення. Починається процес демієлінізації і загибелі олігодендрогліоцитів із подальшим розвитком вогнища астрогліозу, який прогресує у результаті активації системи комплементу, макрофагів і мікроглії [34,71].

Отримані в останні десятиліття дані дозволили істотно розширити уявлення про механізми взаємодії і способи регулювання фізіологічних і патологічних процесів в умовах інтеграції нервової та імунної систем [17,66].

Ембріональний період розвитку імунної системи індивідуума характеризується формуванням і дозріванням основних ланок неспецифічного (фагоцитарні клітини — мікро- і макрофаги, дендритні клітини, система комплементу, цитокіни, природні кілери та інші фактори) та адаптивного (специфічного — В- і Т-системи лімфоцитів; біосинтез імуноглобулінів (антитіл) і антигенспецифічних рецепторів) імунітету до зустрічі з іще невідомими, але численними, чинниками навколишнього середовища біологічної або іншої природи [14,29,37].

Неспецифічний (вроджений) імунітет — це та частина імунної системи, що захищає організм, як тільки з'явився патоген. Клітини вродженого імунітету розпізнають патоген за специфічними для нього молекулярним маркерами, тобто образами патогенності. Для організму подібними маркерами можуть бути фрагменти клітинної стінки і джгутиків бактерій, дволанцюжкова РНК і одноланцюжкова ДНК вірусів. За допомогою спеціальних рецепторів вродженого імунітету, а саме TLR (Toll-like receptors, толл-подібні рецептори) і NLR (Nod-like receptors, Nod-подібні рецептори), клітини взаємодіють з образами патогенності і починають захисну програму [65].

Макрофаги і дендритні клітини поглинають (фагоцитують) патоген і вже всередині себе за допомогою вмісту вакуолей розчиняють його. Цей спосіб знищення патогена дуже зручний: така клітина не тільки може і далі активно функціонувати, але й отримує можливість зберегти в собі фрагменти патогена — антигени, які за необхідності стануть сигналом активації для клітин адаптивного (специфічного) імунітету. Найкраще з цим справляються дендритні клітини, адже саме вони працюють «зв'язківцями» між двома гілками імунної системи, що необхідно для успішного придушення інфекції.

Нейтрофіли — найчисленніші імунні клітини в крові людини, які більшу частину свого життя подорожують по організму. При зустрічі з патогеном вони поглинають і перетравлюють його, але згодом гинуть. Під час загибелі ней-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Таблиця 1

Етапи розвитку центральних і периферичних органів імунної системи дитячого організму

Орган, структура	Закладка органу/ лімфоїдного утворення (тижні ембріогенезу)	Поява лімфоїдних вузликів (тижні ембріогенезу)	Поява центрів розмноження у лімфоїдних вузликах
Кістковий мозок	4–5	–	–
Тимус	4–5	–	–
Мигдалики	9–12	18–22	1–2 рік життя
Глотковий мигдалик	12–14	після народження	1–2 рік життя
Трубні мигдалики	28–32	після народження	1–2 рік життя
Лімфоїдні бляшки	14–16	16–20	3 місяці після народження
Лімфоїдні вузлики в слизовій оболонці внутрішніх органів	16–18	20–22	новонароджені
Апендикс	14–16	16–20	2 тижні після народження
Лімфатичні вузли	5–6 і пізніше	20–22 і пізніше	1-й рік життя
Селезінка	5–6	16–20	1-й рік життя

трофілів вивільняється вміст гранул — речовини, що мають антибіотичну дію, крім того, розкидається сітка з власної ДНК клітини (NETs, neutrophil extracellular tracts), в яку потрапляють бактерії, що знаходяться поблизу. Тепер вони стають ще більш помітними для макрофагів.

Еозинофіли, базофіли та опасисті клітини виділяють у навколишню тканину вміст своїх гранул — хімічний захист проти великих патогенів, наприклад, паразитичних черв'яків.

Крім вищезазначених мієлоїдних клітин, у вродженому імунітеті працюють і клітини лімфоїдного ряду, які так і називаються — лімфоїдні клітини вродженого імунітету. Вони продукують цитокіни і, відповідно, регулюють поведінку інших клітин організму.

Такими клітинами є так звані «натуральні кілери» (natural killers, або NK-клітини). NK-клітини виділяють білки перфорин і гранзим В. Перший перфорує клітинну мембрану мішені, вбудовуючись у неї, а другий проникає через ці проломи і запускає загибель клітини, розщеплюючи білки, які її утворюють [29,37].

У певні періоди онтогенезу відбуваються події, які вмикають/вимикають механізми регуляції деяких груп генів імунної системи, відповідальних за морфофункціональне становлення, єдність, ефекторну і регуляторну ефективність неспецифічних і специфічних процесів імунологічного нагляду і протиінфекційного імунітету [33,34].

З цієї точки зору найбільш важливими в розвитку імунної системи людини є внутрішньоутробний і дитячий періоди. Фетальна печінка відіграє важливу роль у кровотворенні плода і за своєю функцією цілком може розглядатися як орган імунної системи. У фетальній печінці та кров'яних острівцях жовткового мішка на 3–8-му тижні ембріогенезу з'являються перші стовбурові клітини. Велике значення печінка має для розвитку, дозрівання і диференціювання В-клітин. Кістковий мозок починає формуватися на 4–5-му тижні ембріогенезу і з цього часу виконує всі функції центрального органу імунітету. Тимус формується у ділянці 3–4-ої глоткової кишені. Його формування починається на 4–5-му тижні. До 6-го тижня тимус характеризується епітеліальною структурою, на 7–8-му заселяється лімфоцитами, а до кінця 12-го тижня його формування завершується. Селезінка також починає формуватися на 5–6-му тижні. На 5–6-му тижні починається формування лімфатичних вузлів та інших вторинних лімфоїдних органів. На 9–14-му тижні починають формуватися мигдалики (спочатку піднебінний і глотковий), потім починають розвиватися лімфоїдні вузлики апендикса і лімфоїдні бляшки тонкої кишки (14–16-й тиждень) і трубні мигдалики (28–32-й тиждень). Початок формування лімфоїдних утворень відбувається під епітелієм травної трубки, що нагадує скупчення епітелію, який трансформується в ретикулярну тканину. Саме в цю тканину згодом заселяються лімфоїдні клітини та їхні попередники. Остаточне формування первинних і вторинних лімфоїдних органів закінчується в постнатальному періоді (табл. 1).

Формування органів імунної системи в онтогенезі має свої особливості:

а) раннє формування органів імунної системи в ембріогенезі;

б) морфофункціональну основу паренхіми органів становить лімфоїдна тканина;

в) до народження основні органи досягають достатньої зрілості, необхідної для розвитку адекватної адаптивної імунної відповіді;

г) інтенсивне збільшення їх маси у дитячому та підлітковому віці (особливо вторинних);

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

д) виразна варіабельність (у 2–3 рази) маси лімфоїдної тканини і кількісного вмісту клітин імунної системи (поліморфно- і мононуклеарних фагоцитів, лімфоцитів) у популяції дітей та дорослих.

У процесі ембріонального розвитку людини кровотворні стовбурові клітини спочатку виникають у жовтковому мішку, потім мігрують у зародкову печінку, звідти в тимус і кістковий мозок. У 4-місячного плода кістковий мозок стає основним місцем кровотворення. Уперше лімфоцити з'являються у крові на 7–8-му тижні, у тимусі — на 8-му, у лімфатичних вузлах — на 10-му, у селезінці — на 11-му, у слизовій оболонці кишечника — на 12-му, у пеєрових бляшках — на 15–16-му тижнях [4,7,14].

Формування неспецифічних механізмів резистентності імунної системи відіграє головну роль у захисті організму дитини на ранніх етапах онтогенезу. Вони містять гуморальні і клітинні чинники.

В ембріональному періоді загальна активність системи комплементу (комплекс складних білків, постійно наявних у крові, каскадна система протеолітичних ферментів, призначених для гуморального захисту організму від дії чужорідних агентів) плода традиційно виявляється вже на 6–8-му тижні внутрішньоутробного розвитку і становить близько 60% від активності дорослої людини. Основну роль у біосинтезі компонентів комплементу відіграє печінка.

Вміст фібронектину (компонента позаклітинного матриксу) у плода становить 50% концентрації дорослих. Він виконує важливу захисну функцію. При зниженні його біосинтезу у дітей розвиваються респіраторні інфекції, респіраторний дистрес-синдром, бактеріємія і сепсис.

Біосинтез цитокінів (інтерферонів і деяких інтерлейкинів) відзначається на 10-му тижні і також становить 40–50% рівня дорослих.

Фагоцитарна функція гранулоцитів плода формується до 12-го тижня вагітності і, як правило, характеризується незавершеністю. Це обумовлено зниженим хемотаксисом, а також недосконалістю внутрішньоклітинних механізмів бактерицидності.

Система мононуклеарних фагоцитів (моноцити, макрофаги) плода в цей час теж функціонально неповноцінна.

Як уже зазначалося, одним із найважливіших факторів вродженого імунітету є дендритні клітини (ДК). У плода і новонароджених вони характеризуються виразною недостатністю антигенпрезентувальної функції і здатністю стимулювати CD4+Тх 1 типу. ДК потребують надходження в організм мікроорганізмів та їх компонентів, які стимулюють їх дозрівання й підвищують продукцію цитокінів (ІЛ-12), що підтримують розвиток Тх 1 типу. Значну роль відіграє поліморфізм рецепторів, здатних розпізнавати патерни патогенності мікроорганізмів. Рівень експресії цих рецепторів на мембрані клітин вродженого імунітету і наявність у навколишньому середовищі компонентів мікробного походження (ліпополісахаридів (ЛПС) — основний компонент клітинної стінки грамнегативних бактерій, РНК, ДНК, пептидогліканів — змішані вуглеводно-білкові полімери — компоненти стінки бактерій) забезпечує постійну стимуляцію ДК, більш ефективне дозрівання і сприяють «навчанню» CD4 + Тх 1 типу, збільшують їх кількісний вміст і функціональну активність [7,14,37].

Формування імунологічної компетентності, а саме В-клітинної системи плода в онтогенезі, має свої особливості.

Пре-В-лімфоцити виявляються у плода у фетальній печінці на 8-му тижні гестації. Експресія В-лімфоцитами s-IgM (s — додатковий секреторний компонент, підвищує стійкість молекули до протеолітичних ферментів) проявляється на 10-му тижні. Фетальні В-клітини експресують тільки молекули IgM без експресії IgD (IgD — це ізотип антитіла, який становить близько 1% у плазматичних мембранах незрілих В-лімфоцитів, де він зазвичай коекспресується з іншим антитілом клітинної поверхні — IgM). Експресія s-IgA, IgG і IgD визначається на 11-12-му тижні вагітності. В-лімфоцити новонароджених диференціюються у плазматичні клітини, що секретують IgM, але вони не можуть перетворюватися на клітини, що продукують IgG і IgA. Це пояснюється недостатньо ефективною допомогою з боку CD4+ Т-лімфоцитів-хелперів.

Синтез власних специфічних антитіл IgM ізотипу плазматичними клітинами плода фіксується на 20–24-му тижні вагітності.

Наявні в крові плода антитіла IgG класу мають материнське походження і захищають плід від патогенів, до яких у матері в процесі життя сформувався постінфекційний або поствакцинальний набутий імунітет. Транспорт їх через плаценту (трансплацентарна передача антитіл) починається на 8-му тижні. У концентрації нижче 0,1 г/л вони циркулюють в крові плода приблизно до 17–20-го тижня. Потім їх концентрація починає зростати (до 30-го тижня) і становить близько 5–10%

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

материнського рівня. Ці самі антитіла формують пасивний імунітет, який захищає дитину від інфекції у перші 3–6 місяців постнатального періоду життя.

У передчасно народжених дітей концентрація всіх вищезазначених імуноглобулінів у крові помітно нижча, ніж у народжених в строк.

Вміст В-лімфоцитів у новонароджених підвищений. Вони експресують на мембрані клітин молекули IgM і IgD. У пуповинній крові новонароджених визначаються IgM і IgG. IgA і IgE або не виявляються, або виявляються вкрай рідко.

Після народження материнські імуноглобуліни поступово піддаються катаболізму і виводяться, їх концентрація в крові прогресивно знижується.

До 3–4-го місяця життя відбувається становлення біосинтезу власних IgG, і їх концентрація до цього часу становить приблизно 30–40% рівня дорослих. У подальшому їх кількісний вміст поступово зростає і до кінця першого року життя досягає 50–60% рівня дорослих.

Підвищений вміст IgM у крові новонароджених є несприятливою ознакою і часто може свідчити про внутрішньоутробне інфікування плода (краснуха, сифіліс, герпес, ВІЛ та ін.).

Специфічна (адаптивна) імунна відповідь плода розвивається у відповідь на різноманітні внутрішньоматкові інфекції, а також на імунізацію матері анатоксинами і вакцинами. При внутрішньоутробному інфікуванні плода фіксується активація всіх компонентів імунної системи. Продукуються переважно IgM. У результаті внутрішньоутробного інфікування плода підвищується ймовірність формування різноманітної імунопатології у ранньому або пізнішому періоді.

Продукування власних IgA помітно відстає і до кінця першого року становить тільки 25–30% рівня дорослих. Вміст IgG і IgA у дітей 5–6 років досягає рівня дорослих. Секреторні IgA і специфічні антитіла ізотипу в секретах з'являються на 3–4-му місяці життя. Рівень секреторних IgA у дітей у 3–4 рази нижчий, ніж у дорослих, і досягає їх концентрації тільки до 10–15 років. У крові новонароджених IgE не виявляються, до 4–6-х років їх концентрація збільшується, а до 8–11-го року досягає рівня дорослих [7,14,37].

Т-система імунітету плода та новонародженого формується так: протимоцити (CD7+-клітини) виявляються у фетальній печінці і жовтковому мішку плода на 7-му тижні вагітності. Т-клітини з фенотипом CD4+ і CD8+ з'являються у фетальній печінці і селезінці плода на 14-му тижні гестації.

У кровотворних і лімфоїдних органах 14–28-тижневих плодів людини відсутні клітини з класичним мембранним фенотипом Treg (CD4+CD25+) при одночасній наявності Т-клітин з експресією гена FOXP3, який контролює розвиток Treg. У плода відзначається підвищене співвідношення CD4+/CD8+ Т-клітин, яке до періоду новонародженості поступово знижується, а у віці 6–7 років відповідає рівню дорослих.

Усі неонатальні Т-лімфоцити експресують молекулу CD38+ (маркер тимоцитів). 90% неонатальних Т-клітин експресують CD45RA (маркер наївних Т-клітин), до 60% Т-клітин — CD45RO (маркер клітин пам'яті).

Неонатальні Т-клітини і Т-клітини новонароджених продукують певний спектр цитокінів — ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4 (приблизно 10% рівня дорослих), ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8 (10–50% рівня дорослих).

Вміст INF-α і β, TNF-α відповідає рівню дорослих, а INF-g становить 10% норми.

Регуляторна функція Т-системи лімфоцитів недосконала та ослаблена. Низький вміст імуноглобулінів і неможливість перемикання класів імуноглобулінів пов'язаний із недостатністю утворення відповідних цитокінів, зниженням експресії їхніх рецепторів [7,14,37].

Отже, імунна система плода, її системні і локальні механізми до моменту народження є незрілими, недостатньо ефективними і не мають досвіду взаємодії й організації багаторівневого захисту проти небезпечних патогенів та інших факторів агресії. Водночас імунна система новонародженого перебуває в стані безперервного дозрівання, диференціювання, навчання, удосконалення її функції, накопичення специфічної імунологічної пам'яті про своїх природних ворогів і дуже вразлива до впливу факторів навколишнього середовища [31].

Адаптація новонародженого до умов навколишнього середовища є обов'язковою умовою виживання. Коли в організм дитини проникають патогени, то лімфоїдні органи дітей раннього віку відповідають виразною гіперплазією, яка супроводжується розвитком відповідної запальної реакції, збільшенням обсягу і маси периферичних лімфоїдних органів — лімфатичних вузлів, селезінки, печінки [31].

Водночас існують критичні періоди розвитку імунної системи плода, новонародженого, а також дитини в різні вікові періоди.

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Критичний період — етап розвитку і функціонування дитячого організму, що характеризується найнижчим рівнем захищеності, неефективністю функції імунної системи і надзвичайно високою сприйнятливістю до інфекції, та пов'язаний з нейрогуморальними, структурно-функціональними, геномними перебудовами організму відповідно до вікової стратегії розвитку.

У період внутрішньоутробного розвитку критичними вважаються 8–12 тижні — період початку формування основних компонентів імунної системи, налагодження механізмів диференціювання клітин і органів імунної системи плода.

У постнатальному розвитку імунної системи дитини виділяють кілька таких періодів.

Перший період асоціюється з народженням і триває в середньому 25–35 днів. У цей час відзначаються суттєві зміни лейкоцитарної формули — зниження кількості клітин гранулоцитарного ряду і підвищення лімфоцитарного пулу клітин (абсолютний лімфоцитоз). Організм дитини вперше піддається атаці раніше незнайомих імунній системі численних ендота екзогенних патогенів та їх антигенів. Гуморальний і клітинний імунітет, неспецифічні фактори видового імунітету в цей час ще незрілі і малоефективні. Пасивний материнський імунітет варіює і також відносний (у значної частини новонароджених материнські антитіла відсутні або перебувають на невисокому рівні). Саме в цей період відзначається найбільша сприйнятливість дітей до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів із розвитком локальних (гнійно-запальних, респіраторних, кишкових) і системних (бактеріємія, сепсис) інфекцій.

Другий період формується між 3-м і 6-м місяцями життя дитини. Він обумовлений двома чинниками: а) поступовим ослабленням і зникненням пасивного специфічного материнського імунітету; б) відставанням морфофункціонального дозрівання імунної системи у частини дітей, зокрема у недоношених. Період характеризується слабкими можливостями для розвитку власної гуморальної і клітинної імунної відповіді, нетривалою імунологічною пам'яттю, розвитком ненапруженого протиінфекційного активного вродженого і штучного імунітету. При цьому розвивається переважно первинна імунна відповідь у поєднанні із низькоафінними поліспецифічними антитілами — IgM. Місцевий імунітет також ослаблений. Незрілість імунної системи проявляється зазвичай підвищеною чутливістю таких дітей до респіраторних вірусних інфекцій (аденовірусів, вірусів грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальних вірусів). У цьому періоді виявлено новонароджених дітей, які частіше та довше хворіють на інфекції.

Третій період проявляється на другому році життя дитини. На цей час припадає важливий фізіологічний перехід формування адаптивного імунітету — дозрівання здатності переключити ізотипи імуноглобулінів з IgM на IgG. У цілому системний і, особливо, місцевий імунітет залишається ще недостатньо ефективними, зберігається висока сприйнятливість до інфекцій. Це пов'язано з недостатністю регуляторної функції CD4+ Tx 1 типу, продукції INF-g, взаємодії CD4+ Tx 2 типу з В-лімфоцитами.

Четвертий період проявляється між 4-м і 6-м роками розвитку дитини. Останній, п'ятий, період асоціюється з підлітковим віком і обумовлений статевим диференціюванням та процесом дозрівання організму. Він починається у 13–14 років у хлопчиків та в 11–13 років у дівчаток [7,14,31].

Отже, становлення імунної системи дитини триває багато років і є складним, багатоетапним процесом. Кожен період характеризується певними онтогенетичними особливостями, в основі яких лежать геномні, функціональні, структурні, нейрогуморальні перебудови, детерміновані віковою стратегією розвитку організму. Періоди підвищеної чутливості імунної системи до дії ендо- та екзогенних факторів (критичні періоди) визначають прояв спадкових варіацій сили імунної відповіді. Знання особливостей будови, розвитку й функціонування імунної системи дитячого організму необхідне для адекватної діагностики, лікування і профілактики широкого спектра захворювань дитячого віку, у тому числі неврологічних [7,14,31].

Визначено, що взаємодія імунної та нервової систем має комплексний характер, починаючи від індукування їх аферентних відділів на ранніх етапах імуногенезу і закінчуючи наступною активацією еферентних ланок зазначених систем. В основі цієї взаємодії лежить здатність цитокінів функціонувати як імунорегулятор і нейропептид одночасно. При взаємодії цих систем відбувається нейроімунна корекція захисних функцій організму і реакція певних структур мозку на зміну в активності імунної системи [17,66].

Встановлено, що мозок, окрім найскладніших психічних і неврологічних функцій, володіючи набором лімфоїдних і нелімфоїдних кліт-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

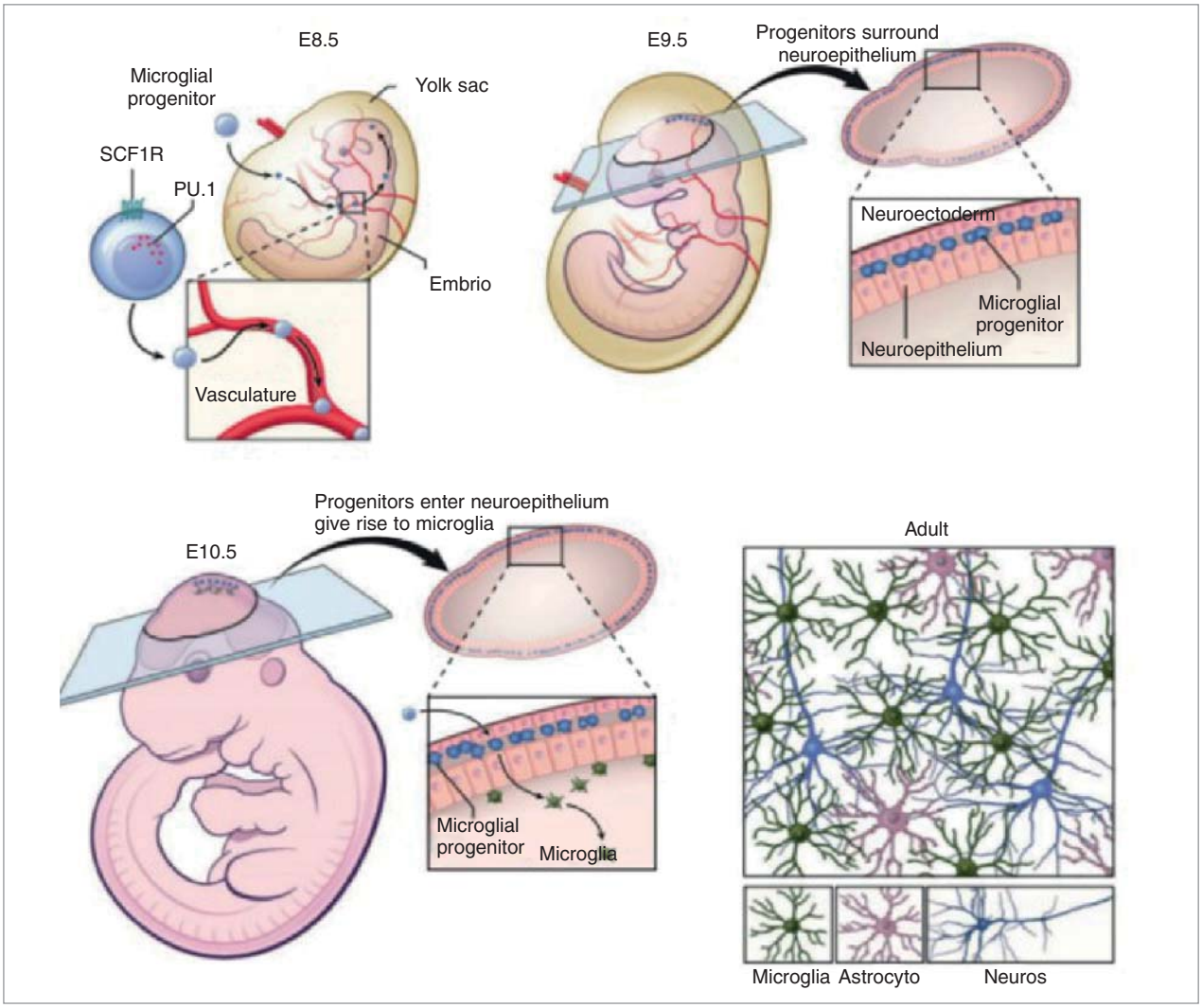

Рис. 1. Походження і розвиток мікроглії

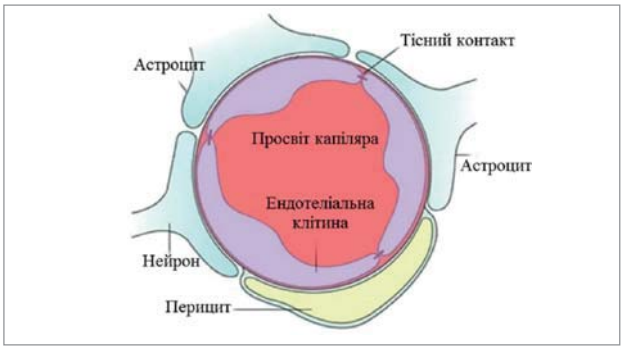

Рис. 2. Будова капіляра головного мозку і структура ГЕБ

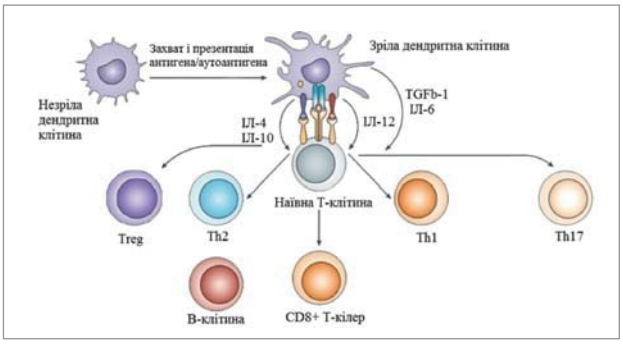

Рис.3. Первинна (периферична) активація імунних клітин

тинних елементів і їх гуморальних продуктів, бере участь як у генерації й регуляції імунних відповідей у ЦНС, так і у роботі загальної імунної системи [17,44,66,87].

Мозок здійснює імунні функції за допомогою трьох морфологічних і функціонально відмінних підсистем:

— лімфоїдні клітини спинномозкової рідини (Т- і В-лімфоцити і їх субпопуляції), природні кілерні клітини (NK), моноцити і макрофаги;
— нелімфоїдні клітини нервової тканини (мікроглія, астроцити, олігодендроцити, клітини ендотелію мозкових судин);
— гуморальні фактори, біологічно активні речовини-медіатори, пептиди, цитокіни.

Як відомо, мікрогліальні клітини ЦНС являють собою вроджену резидентну імунну

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

систему мозку, яка відповідає за фізіологічне функціонування нейронів, за місцеву імунну відповідь на травму або інфекцію, і відіграють важливу роль як в здоровому, так і в патологічно зміненому головному і спинному мозку. Мікроглія складає до 10% від загальної чисельності гліальних клітин у головному мозку.

Клітини мікроглії характеризуються властивостями, аналогічними властивостям моноцитів і макрофагів периферійної крові, серед яких головне — це фагоцитоз клітин, що відмирають, та іншого позаклітинного «сміття», виробництво активних форм кисню (АФК), здатність секретувати цитокіни, притаманні імунним клітинам, і виконувати роль АПК [60].

Ріо—Хортега відкрив і описав мікроглію як унікальний тип клітин у ЦНС з подовженими розгалуженими відростками, що проходять від обох полюсів клітини.

Зараз вже відомо, що мікроглія принципово відрізняється від отриманих з кісткового мозку моноцитів/макрофагів, які часто можна знайти в периферичних тканинах. Відмінність полягає в тому, що її клітини беруть свій початок з примітивних макрофагів, які утворюються зі стінки жовткового мішка, під час ембріогенезу (8-й тиждень ембріонального розвитку) входять в мозок, що розвивається, через систему кровообігу.

Ці попередники оточують нейроепітелій мозку, що розвивається, до 9-го тижня ембріонального розвитку і на 64-й день входять у нейроепітелій та починають заселяти тканину ЦНС. Дійсно, мікрогліоцити на цьому етапі розвитку мають амебоподібну, а не характерну звивисту форму.

У сформованому мозку клітини мікроглії подібні до астроцитів (клітин макроглії), у них можна розрізнити тіло і багато відростків, що не переплітаються між собою (такий стан мікроглії відомий як «відпочиваюча мікроглія»). Мікроглія повністю заселяє ЦНС лише до 28-го дня постнатального розвитку. Розвиток і виживання мікроглії залежить від декількох факторів, зокрема фактора транскрипції PU.1, а також CSF1R.

У вже сформованому головному мозку клітини мікроглії розподілені рівномірно у всіх його відділах і, за рідкісним винятком, виявляють невелику варіативність. Але як тільки виникає патологічний процес, ці клітини, активуючись, набувають амебоподібної форми, притаманної їм на ранніх етапах ембріогенезу (рис.1) [9,20].

Мікроглія — це унікальний тип клітин ЦНС, який володіє широкою функціональною активністю, тобто мікроглія є гібридом між білими клітинами крові, які виконують імунні функції, і гліальними клітинами, роль яких полягає у захисті і підтримці нейронів у ЦНС. Водночас слід зауважити, що імунологічна компетентність мікроглії відрізняється від периферичних лейкоцитів і що мікрогліальні імунні функції контролюються гальмівними факторами нейронів [16,89].

В умовах гомеостазу ЦНС мікроглія пильно контролює своє мікрооточення і виявляє відхилення в роботі нейронів та інших нервових клітин, ознаки травматичного або інфекційного пошкодження паренхіми мозку. Цей фенотип мікроглії називається «відпочиваючим», неактивним, який має розгалужені, рухливі відростки, хоча саме тіло клітини перебуває у фіксованому стані. Наявність такої структури дозволяє мікроглії постійно і швидко реорганізовувати свої відростки для ефективного сканування мікросередовища, тоді як тіло клітини залишається нерухомим, щоб не порушувати локальні нейронні ланцюги [52,82].

Роль мікроглії як «спостерігача» і її реакції на патологічні ситуації є найхарактернішою її функцією. Після активації мікроглія зазнає значних морфологічних змін, зменшуються і зникають відростки, а самі клітини набувають амебоподібної форми [62].

Поряд зі зміною морфології відбуваються радикальні зміни в активації генів і синтезі регуляторних молекул і рецепторів. Ці зміни надзвичайно гетерогенні, оскільки активована мікроглія може набувати різних фенотипових ознак. Ці фенотипи спочатку були класифіковані подібно до макрофагів у М1 (класично активовані, прозапальні) і М2 (альтернативно активовані, протизапальні) [63].

М1 мікроглія синтезує прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін-1β (IL-1β) і TNF-α, та активні форми кисню або азоту (АФК/АФА) [55].

Цей фенотип спостерігається при активації INF-γ або мікробними антигенами, такими як ліпополісахарид (ЛПС) [77].

Прозапальні медіатори, які секретуються М1 мікроглією, потрібні для боротьби з інфекцією або ростом пухлини, але водночас вони можуть бути причиною вторинного ушкодження нейронів. З іншого боку, М2 — мікрогліальні клітини спочатку були описані як активовані IL-4 клітини, які викликали різні протизапальні реакції [77].

Ці М2-подібні мікрогліальні клітини виявилися також гетерогенними і були розділені на М2a, М2b і М2c типи клітин [77].

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Клітини M2a, які індукуються IL-4 і IL-13, призводять до пригнічення синтезу прозапальних медіаторів, а також посилюють експресію на мікроглії рецепторів-сміттярів та стимулюють синтез чинників, що забезпечують сигнали для відновлення нейронів, таких як інсуліноподібний фактор росту 1 (ІПФ-1) і аргіназа 1 (АРГ1), які вважаються типовим маркером M2. Активація M2b мікроглії відбувається через толл-подібний рецептор TLR-4 за допомогою стимуляції деякими агентами, такими як ЛПС або IL-1β. Ці M2b клітини продукують високі рівні IL-10, протизапального цитокіна, а також TNF-α, IL-1β і IL-6, які є теж прозапальними цитокінами. Нарешті, клітини M2c стимулюються IL-10 і трансформуючим фактором росту β (ТФР-β) і пригнічують синтез прозапальних цитокінів [77].

Мікроглія чутлива до дії широкого спектра стимулів, включаючи інфекцію, ішемію, токсичні впливи, травму [97]. Вона розпізнає широкий спектр молекулярних структур, таких як гліколіпіди, ліпопротеїни, нуклеотиди, пептиди [77,97].

Аномально синтезовані, модифіковані або агреговані білки (наприклад, Aβ), запальні цитокіни і пошкоджені нейрони є найбільш сильними індукторами активації мікроглії [64,88].

Залежно від стимулів мікроглія піддається різним активаційним фенотиповим змінам [63,77,78], які включають класичну активацію M1, що може асоціюватися з цитотоксичністю, альтернативну фагоцитарну/нейропротекторну активацію M2 [63,77] або регуляторну активацію [16,79].

Отже, активована мікроглія може мати різні фенотипові ознаки, які характеризуються експресією нових рецепторів та синтезом токсичних молекул і цитокінів.

Основною ланкою апарату нервової регуляції є гіпоталамус. За даними досліджень, він швидко отримує інформацію про проникнення в організм антигенів (або про зміни, спровоковані ними). Гіпоталамус обумовлює еферентний шлях передачі центральних нейрорегуляторних впливів на імунокомпетентні клітини, які володіють відповідними рецепторами до факторів нервової регуляції (нейротрансмітерам, нейропептидам), а також до гормонів ендокринних залоз [24,43].

Імунні розлади виникають при патології практично будь-якого відділу мозку, якщо до патологічного процесу має відношення гіпоталамус. Важкість порушень функцій імунного захисту залежить від важкості змін саме гіпоталамічних структур. У структуру центрального апарату нейроімуномодуляції входить також гіпокамп [15].

Під час аналізу роботи нервової та імунної систем закцентовано увагу на тому, що обидві системи складаються з великої кількості фенотипово різних клітин, які організовані в складні мережі. Різниця полягає в тому, що в нервовій системі клітини чітко фіксовані в просторі, тоді як в імунній вони безперервно переміщаються і лише короткочасно взаємодіють одна з одною. Іншим найважливішим фактором, що допомагає зрозуміти зв'язок між мозком та імунною системою, є виявлення загальних антигенних детермінантів на поверхні олігодендроцитів і лімфоцитів Т-супресорів. Нейроімунні реакції можуть бути одночасно спрямовані проти обох видів клітин, посилюючи генетично детерміновану недостатність клітинного імунітету у хворих і залучаючи до процесу олігодендроцити, тобто мієлінотвірні мозкові клітини [96].

Поняття «імунні привілеї мозку» виникло через особливості імунних відповідей паренхіми мозку (нейронів і глії) [30,44]. Потрактування цього феномену спиралося на те, що мозок не може «дозволити собі» бути пошкодженим або сильно проявляти імунні реакції, оскільки неконтрольоване запалення через об'єм черепа може швидко призвести до різкого зростання інтракраніального тиску і, відповідно, порушити нейрофізіологічні функції, викликаючи загибель критично важливих і важко відновлюваних нейронів.

З метою запобігання розвитку такого сценарію мозок добре захищений від фізичного пошкодження черепом та амортизуючою спинномозковою рідиною (СМР). Крім того, пасивне проникнення багатьох патогенних організмів, присутніх в крові, знижується завдяки наявним тісним контактам між ендотеліальними клітинами судинної системи мозку.

Ендотеліальні клітини в ГЕБ являють собою «передню лінію захисту», за якою розташовуються астроцити, що майже повністю оповивають судини своїми відростками, а також перицити й периваскулярні клітини [38].

Гематоенцефалічний бар'єр складається з ендотеліальних клітин, з'єднаних щільними контактами, у комплексі з перицитами (компоненти судинної стінки) і астроцитами з боку головного мозку.

Загалом наявність ГЕБ в мозку обмежує доступ багатьох компонентів імунної системи до паренхіми мозку, чим пояснюються значно нижчі рівні імуноглобулінів і компонентів ком-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

плементу в ЦНС порівняно з плазмою крові і значно менше надходження в неї імунних клітин. Крім того, відсутність організованого лімфатичного дренажу, низька експресія головних комплексів гістосумісності (ГКГС, MHC — major histocompatibility complex) у глії й особливо, в окремих випадках, нейронах розглядаються як чинники, що обмежують імунні реакції, однак не скасовують їх. І в цьому сенсі імунний привілей мозку слід розуміти як відносний [39].

Відомо, що мозок не є гомогенною анатомічною структурою. Хоріоїдне сплетення, шлуночки, менінгеальні оболонки і цереброспінальна рідина мають більше безпосередніх контактів з імунною системою, ніж сама паренхіма мозку, і тому імунні відповіді в них схожі з відповідями в інших органах. Взаємодія ж паренхіми мозку з імунною системою більш слабка, і саме до неї застосовується термін «імунна привілейованість». Однак останніми роками з'явилися нові експериментальні дані, які розширили розуміння особливостей взаємовідносин імунної системи і мозку і спростували попередні уявлення про його імунні привілеї. Цьому сприяло, передусім, впровадження нових експериментальних підходів, що дозволили прицільно досліджувати роль окремих учасників імунної відповіді.

Нещодавні дослідження довели, що СМР й інтерстиціальна рідина постійно взаємодіють. Транспорт СМР по періартеріальних просторах з подальшим конвективним потоком через паренхіму головного мозку і витіканням інтерстиціальної рідини по перивенозних просторах в шийну лімфатичну систему є процесом, що вимагає енергії і яким керують багато механізмів. Постійне продукування СМР у судинному сплетінні створює тиск, який визначає напрямок потоку рідини через шлуночкову систему в субарахноїдальний простір. Ця високополяризована макроскопічна система потоків конвективної рідини зі швидким обміном СМР й інтерстиціальної рідини була названа глімфатичною системою завдяки своїй схожості з функцією лімфатичної системи у периферичній тканині та важливій ролі гліальних каналів AQP4 [69,70,80].

Варто зауважити, що незважаючи на численні дослідження, на сьогодні не визначено основних етапів імунних реакцій у мозку. Особливо це стосується початкових стадій імунної відповіді, пов'язаних із захопленням антигену, його презентацією та імунним впізнаванням. За існуючими уявленнями, презентація наївних (незрілих попередників) Т-лімфоцитів відбувається в спеціальному мікрооточенні, створюваному вторинними лімфоїдними органами, де антигенпрезентуюча клітина взаємодіє з Т-лімфоцитом. Оскільки клітини власне паренхіми мозку не мігрують за його межі, актуальним залишається питання про реалізацію механізму презентації антигену з паренхіми мозку.

Один із можливих сценаріїв полягає в тому, що запальний процес у мозку послаблює ГЕБ і посилює виділення запальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF-α) і хемокінів (IL-8, MPC-1) і, відповідно, надходження в мозок дендритних клітин. Поглинувши антигени в мозку, дендритні клітини мігрують у найближчі вторинні лімфоїдні органи, де і відбувається активація наївних Т-клітин.

Первинна (периферична) активація Т-лімфоцитів відбувається наступним чином: щоб реактивні лімфоцити змогли дістатися до ЦНС, спочатку повинна відбутися їх активація поза ЦНС. Це дозволить їм подолати захисні механізми головного мозку. Сигналом до первинної активації клітин є презентація їм антигену антигенпрезентуючими клітинами (АПК). У якості АПК можуть виступати дендритні клітини. Активувати Т- і В-лімфоцити можуть також бактерії, віруси, найпростіші [48].

Незріла АПК (дендритная клітина) активується при зустрічі з антигеном. Це призводить до порушення балансу цитокінів, підтримуваного Т-хелперами 2 типу (Th2) і регуляторними Т-клітинами (Treg). В умовах посиленого продукування запальних цитокінів наївні Т-лімфоцити, розпізнавши антиген, диференціюються наступним чином: під дією IL-12 переважно в Т-хелпери 1 типу (Th1), а під впливом IL-6 і ТФР-β 1 (transforming growth factor beta 1, TGFb-1) — в Т-хелпери 17 типу (Th17). Th1 виробляють INF-γ і TNF, а Th17 секретують IL-17. Ці молекули — потужні запальні цитокіни. Розпізнавши антиген, наївні Т-лімфоцити, під дією IL-12 також активуються в CD8+Т-кілери. При взаємодії з антигеном активований В-лімфоцит стає джерелом цитокінів, необхідних для активації патологічних Th1 і Th17. Крім того, з нього утворюються плазматичні клітини, які секретують антитіла. Активовані реактивні Т- і В-лімфоцити самі продукують цитокіни — потужні індуктори запалення. За певних умов такі клітини набувають здатності мігрувати в ЦНС. Завдяки активації реактивних Т- і В-лімфоцитів починають переважати патологічні клітини (Th1, Th17, CD8+ Т-кілери) над популяціями Treg і Th2, що підтримують імуноло-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

гічну рівновагу. Патологічні клітини створюють «запальний фон», необхідний для розвитку імунного ушкодження, і набувають здатності сприймати спеціальні сигнали, що дозволяють їм мігрувати в ЦНС [48].

Контроль імунної реактивності до компонентів мозку містить селекцію на рівні тимуса Т-лімфоцитів, які розпізнають нейроантигени, супресію таких Т-лімфоцитів на периферії у разі уникнення ними селекції у тимусі. Отже, нейроімунна реакція може розвинутися в організмі, якщо не реагують механізми периферичної толерантності [47].

Саме реактивні лімфоцити мають підвищений нейроімунний потенціал, тобто готові знищувати клітини власного організму. Вони завжди присутні в організмі здорових людей, але знаходяться під суворим контролем імунної системи. Усі Т-лімфоцити проходять «навчання» у тимусі. Важливою складовою цього процесу є так звана негативна селекція: імунні клітини, націлені на аутоантигени, просто знищуються. Мета цієї операції полягає в тому, щоб попередити нейроімунні реакції, але недосконаліть механізмів навчання призводить до того, що частина Т-лімфоцитів, які розпізнають аутоантигени, все ж таки залишає межі тимуса і може стати причиною імунного ушкодження нервових клітин. Отримані останніми роками експериментальні дані розширили наше розуміння механізмів проникнення аутореактивних лімфоцитів у головний мозок. Численні експерименти довели, що ініціювати імунну відповідь у ЦНС набагато важче, ніж в інших органах тіла [42].

Під час навчання в тимусі Т-лімфоцити просто не зустрічаються з деякими аутоантигенами, тобто не вчаться їх розпізнавати (ігнорувати). У такий спосіб організм намагається запобігти розвитку імунної відповіді в головному мозку. Крім того, Т-лімфоцити не здатні розпізнавати аутоантигени здорової ЦНС, оскільки в її клітинах синтезується дуже мало молекул головного комплексу гістосумісності I і II типів, необхідних для презентування [76].

Ще однією лінією захисту головного мозку є ГЕБ, що ізолює ЦНС від кровоносного русла. Судини головного мозку здорових людей непроникні для імунних клітин, що циркулюють у крові. Однак деякі імунні клітини все-таки здатні долати ГЕБ. СМР від кровоносного русла відокремлює ГЕБ. Існують Т-лімфоцити, які здійснюють імунологічний нагляд, «патрулюють» анатомічні простори головного і спинного мозку, що містять ліквор. Отже, ізоляція ЦНС не абсолютна [25,35,51,61].

Основним етапом (після первинної активації реактивних клітин) є збільшення проникності ГЕБ. Під дією запальних цитокінів, що продукуються активованими клітинами Th1 і Th17, відбувається комплекс складних ендогенних процесів, що призводять до таких змін:

1) різні імунні клітини починають виробляти хемокіни (цитокіни, що регулюють міграцію клітин імунної системи), які «скликають» лімфоцити в капіляри головного мозку;

2) ендотеліальні клітини виробляють більше молекул клітинної адгезії (sICAM-1) на своїй поверхні, що призводить до «заякорювання» лімфоцитів на стінках судин;

3) запалення, що розвивається, посилює синтез ферментів (матриксних металопротеїназ), які порушують щільні контакти в ендотелії, у результаті чого в ГЕБ з'являються проломи, що полегшують масову міграцію патологічних клітин із судинного русла в ЦНС.

З іншого боку, фрагменти антигенів з мозку мігрують у загальну циркуляцію і в результаті потрапляють у вторинні лімфоїдні органи, у яких за допомогою резидентних антигенпрезентуючих клітин, які захопили мігруючі антигени, запускається імунна реакція. Таке є цілком можливим, оскільки запальна реакція в організмі поза мозком також змінює проникність ГЕБ для деяких прозапальних цитокінів [6].

Ослаблення ГЕБ при запаленні діє, мабуть, в обох напрямках, і антигени паренхіми мозку через різні шляхи можуть потрапляти в загальну циркуляцію [50].

У ЦНС, крім мікроглії як імунної клітини, наявні так звані периваскулярні макрофаги, які знаходяться у периваскулярних просторах судин і не є частиною паренхіми мозку [90].

Ці клітини — «професійні» макрофаги й активні АПК, оскільки вони є похідними кісткового мозку. Ці так звані інші макрофаги ЦНС [60] фенотипово є CD11b/c+ і CD45hi клітинами і відрізняються від паренхіматозної мікроглії, яка є CD11b/c+ і CD45low фенотипом. Через перебування їх у периваскулярних просторах ці макрофаги, ймовірно, першими контактують з антигенами ЦНС, які можуть проникати з паренхіми в периваскулярний простір, представляють ці антигени Т-лімфоцитам як АПК і запускають реакції адаптивного імунітету. Проте мікроглія, яка знаходиться в паренхімі мозку, зазвичай не зустрічається з Т-клітинами, тому не має можливості предста-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

вити антиген Т-клітинам. Коли ГЕБ порушується у результаті травматичного, ішемічного пошкодження або під час аутоімунного захворювання, білі клітини крові, включаючи моноцити і лімфоцити, отримують доступ до паренхіми головного мозку і мікроглії, яка може виступати в ролі АПК і представляти антигени головного мозку [62,91,98].

Завдяки експериментальним дослідженням з вивчення структури ГЕБ у різних видів тварин доведено, що в нормальних умовах бар'єр кров-мозок і кров-СМР непроникний для білка. Однак важко отримати інформацію при визначенні аутосенсибілізації мозковими антигенами, оскільки процес аутосенсибілізації залежить не тільки від виходу антигенів у кров або СМР, але й від імуногенності й толерантності того чи іншого нейроспецифічного білка, а також від стану всієї імунної системи в цілому [25,35,51,61].

З іншого боку, проникнення лімфоцитів у мозок може відбуватися як при запаленні, так і при відсутності запального процесу. Проте при запаленні атракція (залучення) ефекторних клітин (клітини, які безпосередньо виконують завдання імунітету — виявлення, розпізнавання, знищення) під впливом хемокінів більш активна. Експериментально встановлено, що наявність ГЕБ істотно обмежує ефективність проникнення лімфоцитів порівняно з іншими органами. В експериментальних дослідженнях адаптивно перенесені Т-лімфоцити надходили в мозок незалежно від їх специфічності. CD4+ і CD8+ Т-лімфоцити, активовані (*in vitro*) мітогеном, швидко проникали в мозок, досягаючи максимальної концентрації через 9–12 годин після внутрішньовенного введення. CD4+ Т-лімфоцити, що є реактивними до основного мієлінового білка, вибірково затримувалися в паренхімі мозку, тоді як Т-лімфоцити іншої специфіки покидали мозок упродовж 1–2 діб. Такі процеси відзначалися і щодо CD8+ Т-лімфоцитів, специфічних до вірусних антигенів [40,46,81].

Анатомо-фізіологічні особливості будови головного мозку і системні цереброваскулярні фактори відіграють важливу роль у початковій фазі гіпоксично-ішемічних ушкоджень мозку у новонароджених дітей, зокрема і недоношених, проте кінцевий результат пошкодження і функціональної дезінтеграції нейрональногліальних взаємодій у більшості випадків визначає вторинний нейроімунний механізм деструкції нервової тканини, а отже, і обсяг кінцевого дефекту [66].

Таким чином, гіпоксія-ішемія є тригерним фактором єдиного комплексу складних ендогенних процесів, що призводить до гострої і відтермінованої загибелі нейронів. Раніше вважалося, що кіркові й підкіркові нейрони є найбільш чутливими до ексайтотоксичного пошкодження. На сьогодні встановлено, що ці механізми також широко представлені в різних пулах нейрогліальних клітин. Доведено вплив механізмів глутаматної ексайтотоксичності на астроцити й олігодендроглію, що відповідають за процес мієлінізації, а дослідження останніх років показали особливу вразливість астроцитів.

Встановлено, що при виникненні ішемії астроцити набухають вже на третій хвилині. Реакція олігодендрогліоцитів і мікрогліоцитів, хоча і менш виразна, але практично настає значно раніше, ніж у нейронах [56,57].

При вивченні патоморфологічної картини ішемічного ушкодження головного мозку низка дослідників спеціально вказують на те, що нейрогліальні клітини в зоні вогнища гинуть значно раніше, ніж нейрони. Характеризуючи ішемічні стани головного мозку, автори описують пошкодження астроцитів, яке розпочинається через три години, натомість ураження нейронів додається через 6 годин [74,75,96].

Інформація, отримана за останні роки, свідчить про важливу роль у пошкодженні білої речовини — цитокінів, таких як IL-1 і IL-6, TNF-α [8,73].

При ураженнях перивентрикулярної білої речовини найбільш значущим нейропатологічним порушенням є загибель аксонів основних провідників рухових шляхів, що супроводжується надмірним викидом глутамату та інтерлейкінів, які, в свою чергу, активізують псевдозапальні реакції у мікроглії [96].

Вплив гіпоксії та ішемії на мікроглію (резидентні макрофаги ЦНС) сприяє синтезу цитокінів, хемокінів та інших імунорегуляторних пептидів, які безпосередньо пошкоджують нервову клітину. Можлива також вторинна активація пошкоджуючих механізмів внаслідок залучення ендотеліально-адгезивних молекул з вивільненням цитотоксичних факторів різного спрямування, вільних радикалів і цитокінів.

Активовані гіпоксією клітини мікроглії можуть синтезувати потенційно цитотоксичні фактори (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α). Руйнування фосфоліпідного комплексу нервових клітин, викид прозапальних і вазоактивних медіаторів

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

з ішемізованої тканини мозку призводить до загибелі клітини, і, відповідно, проникнення нейроспецифічних білків у кров, що спричиняє розвиток нейроімунної реакції і вироблення антитіл до антигенних детермінантів нервової тканини. З іншого боку, протизапальні фактори (IL-4, IL-10) і нейротрофіни (фактор росту нервів, мозковий нейротрофічний фактор) перешкоджають деструктивному впливу на ультраструктури нервових і гліальних клітин нейротоксичних факторів. Водночас гіпоксія може безпосередньо ініціювати активацію клітин імунної системи, які мають цитотоксичний потенціал.

Науковими працями засвідчено, що класичні нейротрансмітери, зокрема аденозинтрифосфат (АТФ) і його метаболіти аденозиндифосфат (АДФ) та аденозин впливають на мікрогліальну рухливість. При гострому пошкодженні нейронів ці метаболіти вивільняються в позаклітинний простір у концентраціях, які можуть активувати відповідні рецептори мікроглії [72].

Нещодавно було ідентифіковано рецептор аденозину А, який є специфічним аденозиновим рецептором, що регулює мікрогліальний хемотаксис [84]. Інший аденозиновий рецептор, рецептор А2а, також бере участь у цьому процесі, активація рецептора А2а призводить до ретракції мікроглії [85].

Отже, при пошкодженні або загибелі нейрона вивільняється АТФ, на який і реагує мікроглія й індукується її хемотаксис з наступною активацією. На думку Ukpong B. Eyo і Long-Jun Wu, пуринергічна сигналізація є найміцніше встановленим і найшвидшим шляхом передачі сигналів від нейрона до мікроглії і може бути механізмом переходу від спокою до активації цих клітин [95].

У медицині вже вивчені фізичні контакти і фагоцитоз мікроглії із загиблими і пошкодженими нейронами. Але лише нещодавно встановлено, що мікрогліальні клітини створюють динамічний прямий фізіологічний контакт із живими нейронами. Докази прямого контакту з мікрогліально-синаптичним елементом у живому мозку було вперше надано Wake та співавт. за допомогою використання двохфотонного зображення в корі головного мозку мишей. Автори зазначили, що, незважаючи на те, що відростки мікроглії піддаються динамічній перебудові, подовженню і скороченню, вони безпосередньо і неодноразово контактують з дендритними шипами нейронів [92,93].

Контакт мікроглії з нейроном у здоровому мозку триває близько п'яти хвилин і приблизно до 80-ти хвилин після одногодинної транзиторної ішемії мозку [92].

При пошкодженні нейрона (будь-якої етіології, зокрема гіпоксичної, під впливом утворених продуктів розпаду клітин) відбувається зникнення мікротрубочок дендритно-шипикового апарату. Дендрити зазнають дистрофічних змін і проявляють посилений ендоцитоз, захоплюючи елементи нервових структур, що контактують з ними. Такий ендоцитоз трактують як фагоцитоз, що є вираженням біологічного розгальмування і що спрямований на заповнення трофічного дефіциту в пошкоджених нервових клітинах та їх відростках. Водночас патологічно посилений фагоцитоз оборотно альтерованих (структурно змінених) нейронів і нервових терміналей сприяє збільшенню території мозкового ураження. У розвитку і пролонгації процесу також беруть участь периферичні імуноцити і клітини власної імунної системи мозку, до якої належать мікрогліоцити, активовані антигенами пошкодженої нервової тканини. Крім цього, продукти розпаду речовини мозку, антитіла до нейромедіаторів і нейрогенних антигенів розповсюджуються з аксональним транспортом від нейрона до нейрона, зв'язки яких утворюють нейрональну трофічну мережу. Це призводить до залучення в патологічний процес навіть віддалених нейрональних груп в інших відділах ЦНС, прогресування гіпоксично-ішемічній енцефалопатії.

Отже, у формуванні та прогресуванні постгіпоксичної енцефалопатії тригерним фактором є локальне запалення в осередку з подальшим накопиченням антитіл і вторинною альтерацією ГЕБ.

У дитячій неврології широко побутує думка про те, що прогредієнтність патологічних змін, зокрема перивентрикулярної ділянки, обумовлена імунологічним дисбалансом. Інтерес до розгляду системи цитокінів можна пояснити залученістю зазначених медіаторів міжклітинної взаємодії у патогенез перивентрикулярної лейкомаляції як одного з провідних патоморфологічних субстратів при ДЦП у передчасно народжених дітей [54].

У зв'язку з тим, що визначити конкретну причину порушення розвитку ЦНС не завжди вдається, більшість дослідників відносять ДЦП до мультифакторіального захворювання [86].

Численні дослідження довели, що генетичні програми і середовищна регуляція утворення нервової системи контролюються, передусім,

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

матричною перивентрикулярною ділянкою. З нею пов'язані мітоз, міграція нейронів до кори і підкіркових структур, а також, що особливо важливо у період онтогенезу, аксональний синаптогенез з клітинами-мішенями і формування функціональних систем [21,49,54,58,83].

Окрім зазначених причин, порушення онтогенетичного процесу мієлінізації є одним з основних механізмів порушення формування зв'язків між корою і підкірковими структурами та розвитком у подальшому когнітивних і рухових порушень [53].

З іншого боку, останніми роками науковці беруть під сумнів одне з основних положень патогенезу ДЦП — резидуальність органічних розладів. Наприклад, існує альтернативний погляд, який полягає в тому, що хвороба пов'язана з первинними імунологічними процесами, а не з вторинними імунологічними порушеннями [27,71].

Зважаючи на те, що перебіг вагітності від моменту запліднення яйцеклітини до пологів знаходиться під суворим імунологічним контролем, низка дослідників вказує на роль нейроімунного конфлікту між матір'ю і плодом, що розвивається внаслідок появи в крові матері протимозкових антитіл у результаті деструктивних процесів у мозку плода. Останні продукуються імунокомпетентною системою матері [22].

Сенсибілізація матері під час вагітності викликає суттєві зрушення в імунокомпетентній системі плода, аж до глибоких, частково незворотних, змін її окремих елементів [26].

Однак ознаки нейроімунного ураження мозку виявляються не у всіх дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС та, ймовірно, є наслідком складного комплексу порушень в імунній системі.

Цікавим є те, що в той час як роль перинатальних факторів ризику розвитку ДЦП вивчена досить детально, генетичним аспектам такої патології приділено недостатньо уваги. З іншого боку, розгляд патогенезу нейроімунного ушкодження неможливий без виділення його генетичного компонента, що виражається переважно в ослабленні імунологічного контролю над реактивними лімфоцитами.

Активність і співвідношення процесів деі ремієлінізації в ЦНС можуть бути пов'язані з різним ступенем вираження патогенетично значущих імунологічних змін у нервовій тканині, порушенням звя'зку між клітинними системами (ендотелій — нейроектодермальні клітини — мікроглія) та індивідуальними компенсаторними можливостями мозку. Однак не варто забувати, що мозок кожного індивідуума має свої, притаманні лише йому (генетично детерміновані) структурні, функціональні, васкулярні, метаболічні та інші особливості. З цих позицій, мабуть, існує суто індивідуальний потенціал компенсації. Отже, облік індивідуальних особливостей кожної хворої дитини відіграє провідну роль у процесах відновлення ЦНС [21].

Таким чином, динамічне вивчення популяційного складу імунокомпетентних клітинних елементів, медіаторів, їх міжклітинної взаємодії, маркерів проникності ГЕБ, рівня органоспецифічних аутоантитіл і нейротрофінів при гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС різного ступеня важкості і його наслідків дозволить висвітлити нові ланки нейроіммунного конфлікту в патогенезі неврологічних порушень у новонароджених, зокрема недоношених і дітей раннього віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Antipkin YuH, Kyrylova LH, Avramenko TV, Shevchenko OA. (2015). Vrodzheni vady rozvytku TSNS: suchasnyy stan problemy, kliniko-nevrolohichni osoblyvosti i pytannya optymizatsiyi prenatal'noyi diahnostyky. Zhurnal Natsional'noyi akademiyi medychnykh nauk Ukrayiny. 2(21): 201—214 [Антіпкін ЮГ, Кирилова ЛГ, Авраменко ТВ, Шевченко ОА. (2015). Вроджені вади розвитку ЦНС: сучасний стан проблеми, клініко-неврологічні особливості і питання оптимізації пренатальної діагностики. Журнал Національної академії медичних наук України. 2(21): 201—214].
2. Barashnev Yul. (2001). Perinatal'naya nevrologiya. 2-e izd., dop. Moskow: Triada: 672 [Барашнев ЮИ. (2001). Перинатальная неврология. 2-е изд., доп. Москва: Триада: 672].
3. Belikova ME. (2008). Infektsionno-vospalitel'naya patologiya u novorozhdennykh s perinatal'nymi porazheniyami tsentral'noy nervnoy sistemy: immunologicheskiye mekhanizmy yeye razvitiya, prognozirovaniye, profilaktika, korrektsiya: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.09. Ivanovo: 38 [Беликова МЭ. (2008). Инфекционно-воспалительная патология у новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы: иммунологические механизмы ее развития, прогнозирование, профилактика, коррекция: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09. Иваново: 38].
4. Blinov DV. (2004). Immunofermentnyy analiz neyrospetsificheskikh antigenov v otsenke pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo bar'yera pri gipoksicheski-ishemicheskikh porazheniyakh TSNS v perinatal'nom periode (kliniko-eksperimental'noye issledovaniye): dis. ... k-ta med. nauk: 03.00.04, 14.00.09. Moskow: 153 [Блинов ДВ. (2004). Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС в перинатальном периоде (клинико- экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04, 14.00.09. Москва: 153].
5. Bobova LP, Kuznetsov SL, Saprykin VP. (2003). Gistofiziologiya krovi i organov krovetvoreniya i immunogeneza: Uchebn. posobiye. Moskow: Novaya

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Volna: 155 [Бобова ЛП, Кузнецов СЛ, Сапрыкин ВП. (2003). Гистофизиология крови и органов кроветворения и иммуногенеза: Учебн. пособие. Москва: Новая Волна: 155].
6. Vaynshteyn NP. (2009). Kliniko-immunokhimicheskaya otsenka pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo bar'yera novorozhdennykh iz dvoyen, rodivshikhsya posle primeneniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.09. Moskow: 26 [Вайнштейн НП. (2009). Клинико-иммунохимическая оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера новорожденных из двоен, родившихся после применения вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. Москва: 26].
7. Volodin NN. (2014). Neonatologiya: Natsional'noye rukovodstvo. Kratkoye izdaniye. Moskow: GEOTAR-Media: 896 [Володин НН. (2014). Неонатология: Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 896].
8. Gomazkov OA. (2006). Neyrotroficheskaya regulyatsiya i stvolovyye kletki mozga. Moskow: IKAR: 332 [Гомазков ОА. (2006). Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. Москва: ИКАР: 332].
9. Devid LF, Kerri MO, Sammo MM. (2018). Nevrologiya. Atlas s illyustratsiyami Nettera. Per. s angl. 7-e. izd. Moskow: Izdatel'stvo Panfilova: 400 [Дэвид ЛФ, Керри МО, Саммо ММ. (2018). Неврология. Атлас с иллюстрациями Неттера. Пер. с англ. 7-е изд. Москва: Издательство Панфилова: 400].
10. Yevtushenko SK, Yanovskaya NV, Sukhonosova OYu. (2016). Nevrolohyya ranneho detskoho vozrasta. Kiev: ID: Zaslavskyy AYu: 288 [Євтушенко СК, Яновская НВ, Сухоносова ОЮ. (2016). Неврология раннего детского возраста. Киев: ИД Заславский АЮ: 288].
11. Znamenska TK, Nikulina LI, Rudenko NH, Vorobyova OV. (2017). Analiz roboty perynatal'nykh tsentriv u vikhodzhuvanni peredchasno narodzhennya ditey v Ukrayini. Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatal'na medytsyna. T.VII: 2(23): 5–11 [Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ, Руденко НГ, Воробйова ОВ. (2017). Аналіз роботи перинатальних центрів у віходжуванні передчасно народження дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Т.VII: 2(23): 5–11].
12. Znamenska TK, Vorobyova OV, Dubinina TYu. (2018). Stratehichni napryamky rekonstruktsiyi systemy okhorony zdorov'ya novonarodzhenykh ta ditey Ukrayiny. Sotsial'na pediatriya ta reabilitolohiya. 1–2 (13–14): 7–14 [Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. (2018). Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 1–2 (13–14): 7–14].
13. Kyrylova LH, Martynenko YaA. (2015). Suchasni aspekty patohenezu urazhennya holovnoho mozku v ditey, kotri narodylysya z ekstremal'no nyz'koyu masoyu tila: 4: 64–68 [Кирилова ЛГ, Мартиненко ЯА. (2015). Сучасні аспекти патогенезу ураження головного мозку в дітей, котрі народилися з екстремально низькою масою тіла: 4: 64–68].
14. Kornev MA, Petrova TB. (2000). Development and age-related changes in the organs of the human immune system: Textbook. – method. allowance. The number of health care Ros. Federation. St. Petersburg state pediatrician. honey. Acad. SPb: GPMA: 18 [Корнев МА, Петрова ТБ. (2000). Развитие и возрастные изменения органов иммунной системы человека: учебн.-метод. пособ. М-во здравоохранения Рос. Федерации. С.-Петерб. гос. педиатр. мед. акад. СПб: ГПМА: 18].
15. Kryzhanovsky GN, Magaeva SV, Makarov SV, Sepiashvili RI. (2003). Neuroimmunopathology: a guide. Moscow: Publishing House of the Research Institute of General Pathology and Pathophysiology: rukovodstvo. Moskow: Izd-vo NII obshchey patologii i patofiziologii: 438 [Крыжановский ГН, Магаева СВ, Макаров СВ, Сепиашвили РИ. (2003). Нейроиммунопатология: руководство. Москва: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии: 438].
16. Lisyany NI. (1999). Immunnaya sistema golovnogo mozga. Kiev: 216 [Лисяный НИ. (1999). Иммунная система головного мозга. Киев: 216].
17. Markova YeV. (2011). Kletochnyye mekhanizmy neyroimmunnykh vzaimodeystviy v realizatsii oriyentirovochno-issledovatel'skogo povedeniya: dis. ... d-ra med. nauk: 14.03.09. Novosibirsk: 231 [Маркова ЕВ. (2011). Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации ориентировочно-исследовательского поведения: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09. Новосибирск: 231].
18. Martyniuk VYu. (2016). Osnovy sotsial'noyi pediatriyi: Navchal'no-metodychnyy posibnyk: u 2 t. Kyiv: FOP Veres OI. 1: 479 [Мартинюк ВЮ. (2016). Основи соціальної педіатрії : навч.-метод. посібн.: у 2 т. Київ: ФОП Верес ОІ. 1: 479].
19. Moiseyenko RO, Hoyda NH, Dudina OO. (2018). Dytyacha invalidnist' ta pytannya rozbudovy systemy medyko-sotsial'noyi reabilitatsiyi ditey v Ukrayini. Sotsial'na pediatriya ta reabilitolohiya. 3–4 (15–16): 10–19 [Моісеєнко РО, Гойда НГ, Дудіна ОО. (2018). Дитяча інвалідність та питання розбудови системи медико-соціальної реабілітації дітей в Україні. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 3–4 (15–16): 10–19].
20. Mtui E, Gryuner G, Dokeri P. (2018). Klinicheskaya neyroanatomiya i nevrologiya po Fitsdzheral'du. Per. s angl. 7-e izd. Moskow: Izdatel'stvo Panfilova: 400 [Мтуи Э, Грюнер Г, Докери П. (2018). Клиническая нейроанатомия и неврология по Фицджеральду. Пер. с англ. 7-е изд. Москва: Издательство Панфилова: 400].
21. Nikolls Dzh G, Martin AR, Vallas B Dzh, Fuks PA. (2017). Ot neyrona k mozgu. Per. s angl. 4-e izd. Moskow: LIBROKOM: 672 [Николлс ДжГ, Мартин АР, Валлас БДж, Фукс ПА. (2017). От нейрона к мозгу. Пер. с англ. 4-е изд. Москва: ЛИБРОКОМ: 672].
22. Osipova NA. (2014). Klinicheskoye znacheniye issledovaniya urovnya regulyatornykh autoantitel pri preeklampsii: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.01. Moskow: 135 [Осипова НА. (2014). Клиническое значение исследования уровня регуляторных аутоантител при преэклампсии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Москва: 135].
23. Pal'chik AB, Shabalov NP. (2013). Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh. Moskow: MEDpress-inform: 288 [Пальчик АБ, Шабалов НП. (2013). Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Москва: МЕДпресс-информ: 288].
24. Postnova MV. (2014). Fiziologicheskiye mekhanizmy individual'noy organizatsii gomeostaza organizma: dis. ... d-ra biol. nauk: 03.03.01. Volgograd: 336 [Постнова МВ. (2014). Физиологические механизмы индивидуальной организации гомеостаза организма: дис. ... д-ра биол. наук: 03.03.01. Волгоград: 336].
25. Ryabukhin IA. (2004). Neyrospetsificheskiye belki v otsenke pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo bar'yera cheloveka i zhivotnykh: dis. ... d-ra med. nauk: 03.00.04. Moskow: 297 [Рябухин ИА. (2004). Нейроспецифические белки в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера человека и животных: дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.04. Москва: 297].
26. Semenov AS, Skal'nyy AV. (2009). Immunopatologicheskiye i patobiokhimicheskiye aspekty patogeneza perinatal'nogo porazheniya mozga. SPb: Nauka: 368 [Семенов АС, Скальный АВ. (2009). Иммунопатологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга. СПб: Наука: 368].
27. Semenova KA. (2007). Vosstanovitel'noye lecheniye detey s perinatal'nymi porazheniyami nervnoy sistemy i detskim tserebral'nym paralichom. Moskow: Zakon i poryadok: 616 [Семенова КА. (2007). Восстановительное лечение детей с перинатальными поражениями нервной системы и детским церебральным параличом. Москва: Закон и порядок: 616].
28. Turina OI. (2005). Monoklonal'nyye antitela k neyrospetsificheskim antigenam. Polucheniye, immunokhimicheskiy analiz, issledovaniye pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo bar'yera: dis. ... d-ra med. nauk. Moskow: 269 [Турина ОИ. (2005). Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам. Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: дис. ... д-ра мед. наук. Москва: 269].
29. Khaitov RM. (2013). Immunologiya. Struktura i funktsii immunnoy sistemy: uchebnoye posobiye. — Moskow: GEOTAR-Media: 280 [Хаитов РМ. (2013). Иммунология. Структура и функции иммунной системы: учебн. пособ. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 280].

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

30. Kharchenko YeP. (2006). Immunnaya privilegiya mozga: novyye fakty i problemy. Immunologiya. 1(27): 51–56 [Харченко ЕП. (2006). Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы. Иммунология. 1(27): 51–56].
31. Chernishova LI, Volokha AP, Kostyuchenko LV. (2013). Dityacha imunologiya. Kyiv: VSV Meditsina: 720 [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ. (2013). Дитяча імунологія. Київ: ВСВ Медицина: 720].
32. Chekhonin VP, Lebedev SV, Blinov DV. (2004). Patogeneticheskaya rol' narusheniya pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo bar'yera dlya neyrospetsificheskikh belkov pri perinatal'nykh gipoksicheski-ishemicheskikh porazheniyakh TSNC. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 3(2): 50—56 [Чехонин ВП, Лебедев СВ, Блинов ДВ. (2004). Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях ЦНС. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 3(2): 50—56].
33. Chistyakova GN. (2005). Immunnyye mekhanizmy razvitiya perinatal'noy patologii: dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.3. Chelyabinsk: 369 [Чистякова ГН. (2005). Иммунные механизмы развития перинатальной патологии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.3. Челябинск: 369].
34. Shevchenko AV. (2015). Immunogeneticheskiy analiz polimorfizma genov tsitokinov, matrichnykh metalloproteinaz i faktora rosta endoteliya sosudov pri ryade mul'tifaktorial'nykh zabolevaniy: dis. ... d-ra biol. nauk: 14.03.09. Novosibirsk: 41 [Шевченко АВ. (2015). Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний: дис. ... д-ра биол. наук: 14.03.09. Новосибирск: 41].
35. Sheyn SA. (2012). Monoklonalinye antytela k faktoru rosta endotelyya sosudov kak vektory dlya dostavky konteynernykh system v yntrakranyal'nuyu hlyomu S6: avtoref. dys. ... kand. byol. nauk: 03.01.04. Moskow: 25 [Шейн СА. (2012). Моноклональные антитела к фактору роста эндотелия сосудов как векторы для доставки контейнерных систем в интракраниальную глиому С6: автореф. дис.... канд. биол. наук: 03.01.04. Москва: 25].
36. Shun'ko YeYe. (2002). Rol' T NF -a, IL -1b ta IL 6 u hipoksychno-ishemichnomu urazhenni tsentral'noyi nervovoyi systemy novonarodzhenykh. Pediatriya akusherstvo ta hinekolohiya. 1: 15—18 [Шунько ЄЄ. (2002). Роль Т NF -α, IL -1β та IL 6 у гіпоксично-ішемічному ураженні центральної нервової системи новонароджених. Педіатрія акушерство та гінекологія. 1: 15—18].
37. Yarylyn AA. (2010). Ymmunolohyya. Moskow: HEOTAR-Medya: 752 [Ярилин АА. (2010). Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 752].
38. Abbot NJ, Ronnback L, Hansson EA. (2006). Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrer. Nat. Rev. Neurosci. 7(1): 41—53.
39. Adelson JD, Barreto GE, Xu L. (2012). Neuroprotection from stroke in the absence of MHCI or PirB. Neuron. 73(6): 1100—1107.
40. Ader R. (2007). Phychoneuroimmunology. Chicago: University of Chicago Press. I: 1269.
41. Allans S. (2006). The neurovascular unit and the key role of astrocytes in the regulation of cerebral blood flow. Cerebrovasc. Dis. 21(1—2): 137—138.
42. Antoine Louveau, Tajie H Harris, Jonathan Kipnis. (2015). Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege. Trends in Immunology. 36(10): 569—577. doi: 10.1016/j.it.2015.08.006.
43. Barclay JL, Tsang AH, Oster H. (2012). Interaction of central and peripheral clocks in physiological regulation. Prog. Brain Res. 199: 163—181. doi:10.1016/B978-0-444-59427-3.00030-7.
44. Blalock JE. (2005). The immune system as the sixth sense. J Intern Med. 257(2): 126—138. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01441.x.
45. Bodensteiner JB, Johnsen SD. (2005).Cerebellar injury in the extremely premature infant: newly recognized but relatively common outcome. Child Neurol. 20: 39—142.
46. Brea D, Sorbino T, Ramos-Cabrer P. (2009). Inflammatory and Neuroimmunomodulatory Changes in Acute Cerebral Ishemia. Cerebrovasc. Dis. 27(1): 48—64.
47. Bucker JH. (2010). Mechnisms of impared regulation by CD4 + CD25 + FOXp3 + regulatory T cells in human autoummune diseases. Nat Rev Immunol. 10(12): 849—859. doi: 10.1038/nri2889.
48. Calliope A Dendrou, Lars Fugger, Manuel A Friese. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 15: 545—558.
49. Cans C, McManus V, Crowley M. (2009). Cerebral palsy of post-neonatal orgin: characteristics and factors. Paediatr Perinat Epidemiol. 18(3): 214—220. doi: 10.1111/j.1365-3016.2004.00559.x.
50. Castellanos M, Sorbino T, Millan M. (2007). Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytical therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory stady. Stroke. 38(6): 1855—1859. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.481556.
51. Cassie S, Masterson MF, Polukoshko F, Viskovic MM, Tibbles LA. (2004). Ishemia / reperfusion inducens the recruitment of leukocytes from whole blood under flow conditions. Free Radic Biol Med. 1; 36(9): 1102—1111. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.02.007.
52. Davalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim JV et al. (2005). ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. Nat. Neurosci. 8(6): 752—758. doi: 10.1038/nn1472.
53. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. (2008). Progress in periventricular leukomalacia. Arch Neurol. 65(10): 1291—1295. doi: 10.1001/archneur.65.10.1291.
54. Ding AH, Nathan CF, Stuehr DJ. (1988). Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygenintermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence forindependent production. J Immunol. 1;141(7): 2407—2412.
55. de Groot JC, de Leeuw FE and Oudkerk M et al. (2002). Periventricular white matter lesions predict rate of cognitive decline. Ann Neurol. 52(3): 335—341. doi: 10.1002/ana.10294.
56. El-Khoury N, Braun A, Hu F. (2006). Astrocyte end-feet in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. Pediatr Res. 59(5): 673—679. doi: 10.1203/01.pdr.0000214975.85311.9c.
57. Fatemi AH, Wilson Mary Ann, Johnston Michael V. (2009). Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. Clin Perinatol. 36(4): 835—58.
58. Folkerth RD. (2011). Germinal matrix haemorrhage: destroying the brain's bulding blocks. Brain. 134(5): 1261—1263. doi: 10.1093/brain/awr078.
59. Fong JS, Rae-Grant A, Huang D. (2008). Neurodegeration and neuroprotective agents in multiple sclerosis. Recent Pat CNS Drug Discow. 3(3): 153—165.
60. Ford AL, Goodsall AL, Hickey WF, Sedgwick JD. (1995). Normal adult ramified microglia separated from other central nervous system macrophages by flow cytometric sorting. Phenotypic differences defined and direct ex vivo antigen presentation to myelin basic protein -reactive CD4 + T cells compared. J Immunol. 154(9): 4309—4321.61.
61. Gomez-Nicola D, Perry VH. (2015). Microglial dynamics and role in the healthy and diseased brain: A paradigm of functional plasticity. Neuroscientist. 21(2): 169—184. doi: 10.1177/1073858414530512. https://www.ncbi.nlm.nih.gov › pubmed.
62. Gordon S. (2003). Alternative activation of macrophages. Nat Rev Immunol. 3(1): 23—35. doi: 10.1038/nri978.
63. Gibson NJ. (2011). Cell adhesion molecules in context: CAM function depends on the neighborhood. Cell Adh Migr. 5(1): 48—51. doi: 10.4161/cam.5.1.13639.
64. Hanisch UK, Kettenmann H. (2007). Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. Nature Neuroscience. 10(11): 1387—1394. doi: 10.1038/nn1997.
65. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. (2007). Hight familial risks for cerebral palsy implicate partial heritabl aetiology. Pediatr Perinat Epidemiol. 21(3): 235—241. doi: 10.1111/j.1365—3016.2007.00798.x.
66. Hiippi PS, Dubois J. (2006). Diffusion tensor imaging of brain development. Semin Fetal Neonatal Med. 1(6): 489—497. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.006.

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

67. Himanshu Kumar, Taro Kawai, Shizuo Akira. (2011). Pathogen Recognition by the Innate Immune System. Int Rev Immunol. 30(1): 16—34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
68. Iadecola C, Anrather J. (2011). The immunology of stroke: from mechanisms to translation. Nat Med. 17(7): 796—808. doi: 10.1038/nm.2399.
69. Iliff JJ, Nedergaard M. (2013). Is there a cerebral lymphatic system? Stroke. 44(6): 93—95. doi: 10.1161 / STROKEAHA.112.678698.
70. Iliff JJ, Wang M, Liao Y et al. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β. Sci Transl Med. 15;4(147): 147ra111.doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
71. Imms C. (2008). Children with cerebral palsy participate: a review of the literature. Disabil. Rehbil. 11/30. 30(24): 1867—1884.
72. Inoue K. (2008). Purinergic systems in microglia. Cellular and Molecular Life Sciences. 65(19): 3074—3080. Retrieved from
73. Kendall G, Peebles D. (2005). Acute fetal hypoxia: the modulating effect of infection. Early Hum Dev. 81(1): 27—34. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2004.10.012.
74. Laptook A, Tyson J, Shankaran S et al. (2008). Elevated temperature after hypoxicischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. Pediatrics. 122(3): 491—499. doi: 10.1542/peds.2007-1673.
75. Levene MI, Chervenak FA. (2009). Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery. Elsevier Health Sciences: 921.
76. Ludger Klein, Bruno Kyewski, Paul M Allen, Kristin A Hogquist. (2014). Positive and negative selection of the T cell repertoire : what thymocytes see (and do not see). Nat Rev Immunol. 14(6): 377—391. doi: 10.1038/nri3667. Epub 2014 May 16.
77. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. (2008). Macrophage activation and polarization. Front Biosci. 1;13: 453—461. doi: 10.2741/2692.
78. Masuch A, Shieh CH, van Rooijen N, van Calker D, Biber K. (2016). Mechanism of microglia neuroprotection: Involvement of P2X7, TNFα, and valproic acid.Glia. 64(1): 76—89. doi: 10.1002/glia.22904.
79. Mosser DM, Edwards JP. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol. 8(12): 958—969. doi: 10.1038 / nri2448.
80. Murtha LA, Yang Q, Parsons MW et al. (2014). Cerebrospinal fluid is drained primarily via the spinal canal and olfactory route in young and aged spontaneously hypertensive r ats. Fluids Barriers CNS. 6;11: 12. doi: 10.1186/2045—8118—11—12.
81. Narase T, Yamazaki T, Oqura N et al. (2008). The impact of inflammation on the pathogenesis and prognosis of ischemic stroke J Neurol Sci. 271(1—2): 104—109. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.020.
82. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. (2005). Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brainparenchyma in vivo. Science. 27; 308(5726): 1314—1318. doi: 10.1126/science.1110647.
83. Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS et al. (2013). Genetic and clinical contributions to cerebral palsy: a multivariable analysis. J Pediatr Child Health. 49(7): 575—581. doi:10.1111/jpc.12279.
84. Ohsawa K, Sanagi T, Nakamura Y et al. (2012). Adenosine A3 receptor is involved in ADP-induced microglial process extension and migration. J Neurochem. 121(2): 217—227. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07693.x. Epub 2012 Mar 14.
85. Orr A, Orr AL, Li X et al. (2009). Adenosine A2A receptor mediates microglial process retraction. Nat Neurosci. 12(7): 872—878. doi: 10.1038/nn.2341.
86. Paneth N. (2008). Establishing the diagnosis of cerebral palsy. Clin Obstet Gynecol. 51(4): 742—748. doi: 10.1097/GRF.0b013e318187081a.
87. Quan N, Banks WA. (2007). Brain-immune communication pathways. 21(6): 727—735. doi: 10.1016/j.bbi.2007.05.005.
88. Ransohoff RM, Brown MA. (2012). Innate immunity in the central nervous system. J Clin Invest. 122(4): 1164—1171. doi: 10.1172/JCI58644.
89. Streit WJ. (2001). Microglia and macrophages in the developing CNS. Neurotoxicology. 22(5): 619—624. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov›pubmed.
90. Streit WJ. (2006). Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date? Trends Neurosci. 29(9): 506–510. doi: 10.1016/j.tins.2006.07.001.
91. Thompson K, Tsirka S. (2017). The Diverse Roles of Microglia in the Neurodegenerative Aspects of Central NervousSystem (CNS) Autoimmunity. Int J Mol Sci. 18(3): 505–525. doi: 10.3390/ijms18030504.
92. Tremblay M, Zettel ML, Ison JR et al. (2012). Effects of aging and sensory loss on glial cells in mouse visual and auditory cortices. Glia. 60(4): 541–558. doi: 10.1002/glia.22287.
93. Tremblay M, Lowery RL, Majewska AK. (2010). Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. PLoS Biol. 2;8(11): e1000527. doi: 10.1371/journal.pbio.1000527.
94. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. (2008). Intensive care for extreme prematurity — moving beyond gestational age. N Engl J Med. 358 (16): 1672–1681.doi: 10.1056/NEJMoa073059.
95. Ukpong B Eyo, Long-Jun Wu. (2013). Bidirectional Microglia-Neuron Communication in the Healthy Brain. Neural Plasticity. Article ID 456857: 10. http://dx.doi.org/10.1155/2013/456857.
96. Volpe JJ. (2008). Neurology of the newborn. 5th: Saunders Elsevier: 1120.
97. Von Bernhardi R. (2007). Glial cell dysregulation: a new perspective on Alzheimer disease. Neurotox. Res. 12: 215–232. doi: 10.1007/bf03033906.
98. Wolf SA, Boddeke HW, Kettenmann H. (2017). Microglia in Physiology and Disease. Annual Review of Physiology. 79(1): 619–643. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034406.

Відомості про авторів:

Лісяний Микола Іванович — чл.-кор НАМНУ, д.мед.н., проф., зав. відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України».
Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 32.
Знаменська Тетяна Костянтинівна — д.мед.н., проф., керівник відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової».
Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.
Мартинюк Володимир Юрійович — к.мед.н., доц., зав. каф. дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України.
Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 412-10-68.
Швейкіна Вікторія Борисівна — к.мед.н., с.н.с. відділу неонатології ДУ «ІПАГ НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової».
Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

Стаття надійшла до редакції 09.05.2019 р., прийнята до друку 03.10.2019 р.