

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Смирнова А.В.<sup>1,2</sup>, Борзова Н.Ю.<sup>2</sup>, Сотникова Н.Ю.<sup>1,2</sup>, Малышкина А.И.<sup>1,2</sup>, Бойко Е.Л.<sup>2</sup>

### МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 153012, Иваново, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова» Минздрава РФ, 153045, Иваново, Россия

*Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и последующей инвалидизации детей. Цель: выявить особенности содержания sRAGE у беременных с угрожающими преждевременными родами в сроке 22-27 нед, родивших впоследствии детей с перинатальным поражением ЦНС. В сыворотке венозной крови беременных с УПР в сроке 22-27 нед методом ИФА однократно определялось содержание sRAGE. При значении sRAGE у беременных равном 659,5 пг/мл или менее прогнозируют перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы у новорожденных с точностью 75,8% (чувствительность 82,6%, специфичность 66,7%).*

**Ключевые слова:** перинатальные поражения центральной нервной системы; угрожающие преждевременные роды; sRAGE.

**Для цитирования:** Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Бойко Е.Л. Метод прогнозирования перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64 (2): 89-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-89-93>

Smirnova A.<sup>1,2</sup>, N. Borzova<sup>1,2</sup>, N.Sotnikova<sup>1,2</sup>, A.Malyshkina<sup>2,1</sup>, E.Bojko<sup>2</sup>

METHOD FOR PREDICTING PERINATAL HYPOXIC LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORNS

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Maternity and Childhood named by V.N. Gorodkov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo, Russia;

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

*Perinatal lesions of the Central nervous system (CNS) in newborns occupy a leading place in the structure of perinatal morbidity and subsequent disability of children. To identify the features of the content of sRAGE in pregnant women with threatening preterm labor (UPR) in the period of 22-27 weeks, who subsequently gave birth to children with perinatal CNS lesion. Serum of venous blood of pregnant women with UPR at the term of 22-27 weeks was determined by ELISA once the content of sRAGE. If the value of sRAGE in pregnant women is 659.5 PG/ml or less, perinatal hypoxic lesions of the Central nervous system in newborns are predicted with an accuracy of 75.8% (sensitivity of 82.6%, specificity of 66.7%).*

**Key words:** perinatal lesions of the Central nervous system; threatening preterm labor; sRAGE.

**For citation:** Smirnova A., Borzova N., Sotnikova N., Malyshkina A., Bojko E. Method for predicting perinatal hypoxic lesions of the central nervous system in newborns. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika ( Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (2): 89-93 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-89-93>

**For correspondence:** Smirnova A.V., candidate of medical Sciences, assistant of the department of obstetrics and gynecology, medical genetics ; e-mail: [anguseva@yandex.ru](mailto:anguseva@yandex.ru)

#### Information about authors:

Smirnova A. <https://orcid.org/0000-0002-6811-6830>

Borzova N. <https://orcid.org/0000-0002-2247-3963>

Sotnikova N. <https://orcid.org/0000-0002-0608-0692>

Malyshkina A. <https://orcid.org/0000-0002-1145-0563>

Bojko E. <https://orcid.org/0000-0002-8907-4860>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 18.01.2019

Accepted 24.01.2019

**Для корреспонденции:** Смирнова Анастасия Владимировна, канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии, мед. генетики; e-mail: [anguseva@yandex.ru](mailto:anguseva@yandex.ru)

**Введение.** Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, поэтому их прогнозирование, ранняя диагностика и лечение являются ключевыми задачами

на пути снижения неблагоприятных перинатальных исходов. По данным эпидемиологических исследований частота постановки диагноза «перинатальное поражение центральной нервной системы» достигает 715:1000 детей первого года жизни. Успехи последних лет в выхаживании недоношенных и преодолении фатальных осложнений острой и хронической внутриутробной гипоксии плода в части случаев имеют следствием увеличение встречаемости стойких неврологических расстройств. Таким образом, гипоксически-ишемическое поражение мозга в перинатальном периоде продолжает являться одной из основных причин смертности новорожденных, так и развития тяжелой патологии ЦНС с исходом в инвалидизацию [1].

Среди причин перинатальных поражений мозга ведущее место занимает внутриутробная и интранатальная гипоксия плода, второе по значимости место принадлежит фактору механической травматизации ребенка в процессе родов – как правило, в сочетании с той или иной степенью выраженности, предшествующей внутриутробной гипоксии [2,3].

Преждевременные роды значительно увеличивают вероятность перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденного [3,4]. Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, пропорциональна гестационному сроку преждевременных родов. Сроки гестации 22-27 нед наиболее уязвимы для состояния новорожденных и являются важнейшими в формировании структур головного мозга. Поэтому прогнозирование перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у пациенток с угрожающими преждевременными родами в сроки 22-27 нед является актуальным и помогает своевременно выявлять группы риска по развитию данной патологии, корректировать тактику лечения и выбрать способ родоразрешения.

Иммунные механизмы играют одну из ключевых ролей в стимулировании преждевременной родовой деятельности [5-11]. В последние годы большое внимание исследователей привлекает изучение значения рецептора для конечных продуктов гликозилирования (receptor for advanced glycation end products - RAGE) и его лигандов в патогенезе различных осложнений гестации и патологии новорожденного [12-14]. RAGE – это мультилигандовый поверхностный клеточный рецептор, представитель суперсемейства иммуноглобулинов. Помимо связанного с мембраной RAGE (fl-RAGE), RAGE присутствует и в растворимой форме, которая не имеет трансмембранных и цитоплазматических доменов – sRAGE (soluble RAGE) и образуется посредством протеолитического расщепления fl-RAGE и альтернативного сплайсинга мРНК [15]. Увеличение протеолитического распада приводит к повышению уровня sRAGE, торможение – наоборот. Регулируется этот процесс уровнем ионов кальция. Высокая экспрессия RAGE ассоциирована с множеством заболеваний, ведущими в патогенезе которых являются хронический стресс, воспаление или некроз (сосудистые заболевания, рак, нейродегенерация и диабет) [16-18].

*Материал и методы.* Исследование является ко-

гортным проспективным нерандомизированным. Работа выполнена на базе ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Беременные женщины обследовались однократно в сроки гестации 22-27 недель. У всех 52 женщин был прослежен исход беременности и оценено состояние здоровья новорожденных. Все обследуемые женщины заполняли добровольное информированное согласие на участие в исследовании, методы исследования одобрены этическим комитетом при ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Критериями включения женщин в основную группу являлись наличие клинических признаков угрожающих преждевременных родов при беременности 22-27 нед, а именно регулярные схваткообразные боли внизу живота, сопровождающиеся структурными изменениями шейки матки при целом плодном пузыре. В исследование не были включены беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией (артериальная гипертензия свыше 2 степени, сердечная недостаточность, ожирение 3 и 4 степени, печеночная и почечная недостаточность, сахарный диабет). Критериями исключения также стали многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, индуцированные преждевременные роды, острые инфекционные заболевания на момент обследования, другие установленные осложнения данной беременности.

В зависимости от состояния новорожденного ретроспективно, были сформированы 2 группы исследования.

В работе использовались общепринятые клинико-лабораторные, функциональные (ультразвуковое исследование проводилось на приборе ультразвуковой диагностики SSD-200 фирмы «Aloka» (Япония), кардиотомография на аппарате Sonicaid Oxford с компьютерным анализом по критериям Dawes/Redman) методы исследования. В сыворотке периферической венозной крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере Multiscan EX Labsystems (Финляндия) определяли содержание sRAGE осуществляли при помощи коммерческого набора Quantikine R&D Systems, USA.

Математическая обработка результатов исследования проводилась после проверки рядов данных на нормальность распределения. В зависимости от типа распределения данных достоверность различий между показателями независимых выборок оценивались по непараметрическому критерию U (Манна-Уитни) или по t-критерию. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ «MicrosoftOffice 2007», «GenStat», «MedCalc».

*Результаты.* Возраст обследованных беременных колебался от 18 до 40 лет. Средний возраст женщин составил 26,57±0,54 лет. Большинство женщин проживали в городе - 83,75%. В структуре соматической патологии во всех сравниваемых группах преобладали указания в анамнезе на инфекционные заболевания детского возраста (корь, краснуха,

скарлатина, ветряная оспа) и острые респираторно-вирусные инфекции. Из наблюдаемых 52 женщин у 36 произошли своевременные роды, 16 женщин родили преждевременно в сроки от 27 до 36 недель. На момент проведения исследования из 52 новорожденных 18 оказались без какой-либо перинатальной патологии, у 24 (8 из них были доношенными, 16 – недоношенными) диагностировано перинатальное поражение ЦНС различной степени тяжести, еще 11 новорожденных имели иную перинатальную патологию (желтуху, внутриутробную инфекцию и др.) без поражения ЦНС.

При анализе сывороточного уровня sRAGE у беременных с УПР 22-27 нед нами было отмечено его достоверное снижение у женщин, родивших детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС, по сравнению с беременными с угрожающими преждевременными родами в 22-27 нед, родившими практически здоровых детей ( $519,62 \pm 50,67$  пг/мл и  $746,44 \pm 48,56$  пг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ). На основании полученных данных нами был разработан способ прогнозирования перинатальных поражений ЦНС у новорожденных, у матерей которых была угроза прерывания беременности в 22-27 нед гестации [19].

Способ осуществляется по стандартной методике следующим образом.

1. У женщины с угрожающими преждевременными родами в сроки гестации 22-27 нед производят забор 1 мл периферической венозной крови.

2. Кровь центрифугируют 5 мин при 1500 оборотах в мин, для исследования отбирают 200 мкл отцентрифугированной сыворотки.

3. Количественное определение sRAGE человека в образцах сыворотки крови проводят методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с методическими рекомендациями фирмы-производителя, используемой тест-системы (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN, США).

4. Результат анализа вычисляют по калибровочному графику после измерения оптической плотности и считают в пкг/л.

Отличительными признаками заявленного способа являются: установлен новый прогностический пара-

метр содержания sRAGE в периферической венозной крови женщины с угрожающими преждевременными родами в сроки гестации 22-27 нед, при количественном значении которого, равном 659,5 пкг/л или менее, прогнозируют развитие перинатальных поражений ЦНС.

Преимущества заявляемого способа:

1. Исследование проводится в достаточно ранние сроки 22-27 нед, что позволяет своевременно сформировать группы риска по развитию данной патологии, провести профилактические мероприятия и выбрать способ родоразрешения.

2. Способ распространяется как на доношенных, так и на недоношенных детей.

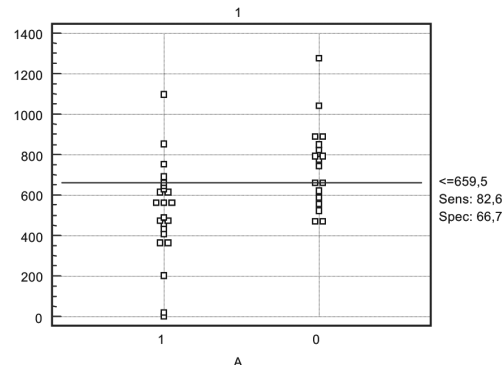
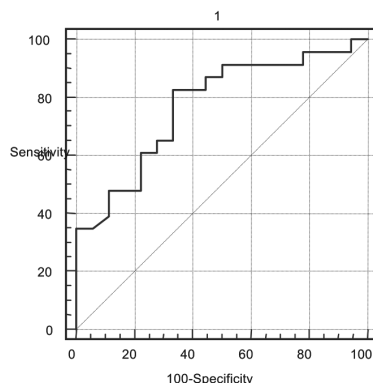
3. Способ позволяет прогнозировать перинатальные поражения ЦНС у новорожденных от матерей с угрожающими преждевременными родами.

Для прогнозирования перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных проводят определение содержания sRAGE в периферической венозной крови беременной с угрожающими преждевременными родами в сроки гестации 22-27 недель. При его значении равном 659,5 пг/мл или менее прогнозируют перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы у новорожденных. Данные ROC-анализа представлены на рисунке. Слева на рисунке отражены чувствительность (ось ординат) и специфичность (ось абсцисс) способа, справа отображены в первом столбике случаи рождения детей с перинатальным поражением ЦНС, во втором столбике – рождение практически здоровых детей.

Заявленный способ прост в исполнении и позволяет прогнозировать перинатальные гипоксические поражения ЦНС в наиболее уязвимые для состояния плода и новорожденного сроки гестации 22-27 нед с точностью 75,8% [20].

*Обсуждение.* В мировой литературе имеется не так много данных об особенностях содержания RAGE и его лигандов при различных осложнениях гестации и патологии новорожденных [21-28].

Сообщается о снижении уровня sRAGE в сыворотке венозной крови у женщин с преждевременными



ROC-анализ показателя sRAGE в зависимости от наличия перинатального поражения ЦНС у новорожденного.

ми родами по сравнению со здоровыми беременными [18]. Однако другие исследования указывают на то, что при угрожающих преждевременных родах в сроках 24-34 нед гестации происходит повышение sRAGE по сравнению с неосложненной беременностью [16]. В работе Costatine M. et al. [28] сообщается о снижении sRAGE в пуповинной крови детей, рожденных у матерей с высоким риском перинатальной патологии с родами в сроки 24-31 недели гестации, у которых впоследствии развился детский церебральный паралич или произошла смерть в течение первого года жизни. В исследованиях С. Buhimisch и соавт. [16] показано снижение sRAGE в пуповинной крови детей, рожденных от матерей с угрожающими преждевременными родами (в том числе и с преждевременным разрывом плодных оболочек) с диагностированной внутриамниотической инфекцией при амниоцентезе в сроки гестации 23-37 недель. В работе Н.У. Лу [22] сообщается о снижении sRAGE в пуповинной крови у детей с тяжелым поражением ЦНС, родившихся в сроке до 34 нед гестации. Также имеются данные о повышении одного из лигандов RAGE белка HMGB1 у женщин с хориоамнионитом и преждевременными родами [27] и снижении sRAGE у новорожденных с сепсисом [24].

Как известно, угроза прерывания беременности приводит к увеличению проницаемости маточно-плацентарного барьера. Возможно, sRAGE, относясь к суперсемейству иммуноглобулинов и имея структурное сходство с молекулами антител, способен проникать через плацентарный барьер, накапливаясь в поврежденной ткани центральной нервной системы плода. Кроме того, мы не исключаем вероятность генетической неполноценности системы AGE's – RAGE вследствие генетического полиморфизма и возможности альтернативного сплайсинга мРНК RAGE. Работы, посвященные зависимости концентрации sRAGE и наличия тех или иных аллелей генов, подтверждают нашу гипотезу [21].

Мы считаем, что при развитии угрозы прерывания беременности, происходит повреждение и гипоксия тканей как материнского организма, так и плода, что вызывает высвобождение DAMPs (damaged-associated molecular pattern molecules) и накопление конечных продуктов гликозилирования (AGE's). Связывание DAMPs с лигандами RAGE приводит к активации ядерного фактора NF-κB и выбросу провоспалительных цитокинов и еще большему развитию повреждений. Главным образом, RAGE синтезируется на нейронах головного мозга, глии, скелетных мышцах, клетках иммунной системы. Известно, что растворимая форма RAGE, являясь его структурным аналогом, также связывает DAMPs и AGE's, но не приводит к активации NF-κB, а наоборот инактивирует их [15].

Мы полагаем, что вследствие длительной ишемии происходит перераспределение sRAGE в область очагов повреждения, а именно в нервную систему и центральные органы иммунной системы, что согласуется с данными исследования С. Buhimisch [16] на мышечной модели преждевременных родов и внутриматочного воспаления.

Таким образом, заявленный способ можно использовать в практической работе врачей акушеров-гинекологов и неонатологов для прогноза перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных, что позволяет на ранних этапах (уже в 22-27 нед беременности) выбрать правильную тактику лечения беременных и метод родоразрешения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

---

ЛИТЕРАТУРА (пп. 17-21, 23-32  
см. REFERENCES)

1. Блинов Д.В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011; 2: 28-33.
2. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Тарасова М.Н. Цитокинный статус новорожденных с перинатальным поражением ЦНС *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2012; 4 (41): 182-3.
3. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2010.
4. Кулаков В.И., ред. *Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
5. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Кузнецов П.А., Карташов Д.Д. Современные методы лечения при преждевременных родах. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009; 2: 29-34.
6. Ширшев С.В. *Механизмы иммунно-эндокринного контроля процессов репродукции*. Екатеринбург: Уральское отделение РАН; 2002.
7. Сотникова Н.Ю., ред. *Иммунологическая загадка беременности*. Иваново: МИК; 2005.
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2008.
9. Иваненкова Н.И., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю. Дифференцировка периферических Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от исхода беременности. *Медицинская иммунология*. 2015; 17: 267.
10. Колобова А.В., Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю. Содержание растворимой формы рецептора для конечных продуктов гликозилирования и белка S100B при невынашивании беременности в поздние сроки. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2012; 41 (4): 122-3.
11. Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б., Дегтярева М.В. Цитокины и преждевременные роды. *Педиатрия*. 2001; 4: 72-6.
12. Колобова А.В., Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю. Содержание sRAGE и белка S100B при угрожающих преждевременных родах 22-27 недель. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7 (2-3): 313.
13. Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И. Особенности содержания растворимой формы рецептора для конечных продуктов гликозилирования при очень ранних угрожающих преждевременных *Акушерство и гинекология*. 2017; 10: 35-9.
14. Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Колобова А.В. Способ прогнозирования перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных. Патент РФ № 2542463 МПК G 01N33/53; 2013.

## REFERENCES

1. Blinov D.V. Commonality of a number of neurobiological processes in disorders of the Central nervous system. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostojaniya*. 2011; 2: 28-33. (in Russian)
2. Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Tarasova M.N. Cytokine profile in newborns with perinatal lesions of CNS. *Vestnik Ural'skoj meditsinskoj akademicheskoy nauki*. 2012; 4 (41): 182-3. (in Russian)
3. Sidel'nikova V.M., Suhikh G.T. Miscarriage: a Guide for practicing physicians. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010. (in Russian)
4. Kulakov V.I., ed. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
5. Makarov O.V., Gankovskaja L.V., Bahareva I.V., Kuznecov P.A., Kartashov D.D. Modern methods of treatment in preterm labor. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2009; 2: 29-34. (in Russian)
6. Shirshov S.V. Mechanisms of immune-endocrine control of reproduction processes. Ekaterinburg: *Ural'skoe otdelenie Rossiyskoj akademii nauk*; 2002. (in Russian)
7. Sotnikova N.Yu., ed. Immunological mystery of pregnancy. Ivanovo: Izdatel'stvo MIK; 2005. (in Russian)
8. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines [Tsitokiny]. St.Peterburg: «Izdatel'stvo foliant»; 2008. (in Russian)
9. Ivanenkova N.I., Borzova N.Ju., Sotnikova N.Ju. Differentiation of peripheral t-helpers and cytotoxic T-lymphocytes in women with habitual miscarriage depending on the outcome of pregnancy. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17: 267. (in Russian)
10. Kolobova A.V., Sotnikova N.YU., Borzova N.YU. The contents of soluble form of receptor for glycation end products and protein S100B in miscarriage in the later stages. *Vestnik ural'skoj meditsinskoj akademicheskoy nauki*. 2012; 4 (41): 122-3. (in Russian)
11. Volodin N.N., Rumyantsev A.G., Vladimirkaya E.B., Degtyareva M.V. Cytokines and preterm birth. *Pediatriya*. 2001; 4: 72-6. (in Russian)
12. Kolobova A.V., Sotnikova N.Yu., Borzova N.Yu. The contents of protein S100B and SRAGE in threatening preterm births 22 to 27 weeks. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2013; 7 (2-3): 313. (in Russian)
13. Smirnova A.V., Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I. Features of the content of the soluble form of the receptor for glycation end products at very early threatening premature. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 10: 35-9. (in Russian)
14. Malyshkina A., Kolobova A., Sotnicova N., Borzova N. The content of SRAGE and S100B protein in serum of women with uncomplicated and complicated by threatening preterm labor pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine*. 2013; 41: 767.
15. Louis J. Sparvero, Denise Asafu-Adjei, Rui Kang, Daolin Tang, Neilay Amin, Jaehyun Im et al. RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products), RAGE Ligands, and their role in Cancer and Inflammation. *Journal of Translational Medicine*. 2009; 7-17.
16. Buhimschi C.S., Baumbusch M.A., Dulay A.T., Oliver E.A., Lee S., Zhao G. et al. Characterization of RAGE, HMGB1, and S100 $\beta$  in Inflammation-Induced Preterm Birth and Fetal Tissue Injury. *Am. J. Pathol.* 2009; 175(3): 958-75.
17. Hajek Z., Germanova A., Koucky M., Zima T., Kopecky P., Vitkova M. et al. Detection of feto-manernal infection/inflammation by the soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE): result of a pilot study. *J. of perinat. Med.* 2008; 36(5): 399-404.
18. Germanova A., Koucky M., Hajek Z., Parizek A., Zima T., Kalasova M. Soluble receptor for advanced glycation end products in physiological and pathological pregnancy. *Clin. Biochim.* 2010; 43(4-5):442-6.
19. Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Kolobova A.V. *The method of predicting perinatal hypoxic lesions of the Central nervous system in newborns*. Patent RU № 2542463 MPK G 01N33/53; 2013. (in Russian)
20. Taketoshi Noguchi, Toshiyuki Sado, Katsuhiko Naruse, Hiroshi Shigetomi, Akira Onogi, Shoji Haruta et al. Evidence for activation of Toll-like receptor and receptor for advanced glycation end products in preterm birth. *Mediators of inflammation*. 2010; Article ID 490406: 10.
21. Gaens K.H., Ferreira I., van der Kallen C.J., van Greevenbroek M.M., Blaak E.E., Feskens E.J. et al. Association of polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating RAGE levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(12): 5174-80.
22. Lu H.Y., Ma J.L., Shan J.Y., Zhang J., Wang Q.X., Zhang Q. High-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end products in preterm infants with brain injury. *World J. Pediatr.* 2017 Jun; 13 (3): 228-35.
23. Baumbusch M.A., Buhimschi C.S., Oliver E.A., Zhao G., Thung S., Rood K., Buhimschi I.A. High Mobility Group-Box 1 (HMGB1) levels are increased in amniotic fluid of women with intra-amniotic inflammation-determined preterm birth, and the source may be the damaged fetal membranes. *Cytokine*. 2016 May; 81:82-7.
24. Zolakova B., Zolak V., Hatok J., Matasova K., Nosal S., Zibolen M. Soluble receptor for advanced glycation end products in late-onset neonatal infection. *Bratisl. Lek. Listy*. 2016; 117(1): 15-8.
25. Garcia-Salido A. I., Oñoro G., Melen G.J., Gómez-Piña V., Serrano-González A., Ramírez-Orellana M., Casado-Flores J. Serum sRAGE as a potential biomarker for pediatric bronchiolitis: a pilot study. *Lung*. 2015 Feb; 193(1):19-23.
26. Rogers L.K., Graf A.E., Bhatia A., Leonhart K.L., Oza-Frank R. Associations between maternal and infant morbidities and sRAGE within the first week of life in extremely preterm infants. *PLoS. One*. 2013 Dec 6;8(12):e82537.
27. Thomas W., Seidenspinner S., Kawczyńska-Leda N., Wirbelauer J., Szymankiewicz M., Speer C.P. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in tracheobronchial aspirate fluid and cord blood of very low birth weight infants with chorioamnionitis and funisitis. *Early. Hum. Dev.* 2010 Sep; 86(9): 593-8.
28. Constantine M.M. et al. Umbilical cord blood biomarkers of neurologic injury and the risk of cerebral palsy or infant death. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2011; 28(9): 917-22.

Поступила 18.01.19  
Принята к печати 24.01.19