



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **95883**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/53 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 08117**

(22) Дата подання заявки: **17.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.01.2015**

(46) Публікація відомостей **12.01.2015, Бюл.№ 1**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Лисунець Олена Михайлівна (UA),
Недзвецький Віктор Станіславович (UA),
Ханюкова Інна Ярославівна (UA),
Ткаченко Юлія Валеріївна (UA),
Танцура Олександр Віталійович (UA),
Зубко Ірина Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-
ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИКО-
СОЦІАЛЬНИХ ПРОБЛЕМ ІНВАЛІДНОСТІ,
пров. Радянський, 1-а, м. Дніпропетровськ,
49027 (UA)**

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики ураження головного мозку у хворих після хірургічної корекції вроджених вад серця включає проведення імунохімічного дослідження крові та застосування ідентифікації аутоантитіл до нейроспецифічних білків. Оцінку виконують при титру аутоантитіл до нейроспецифічних білків від 1:200, після чого проводять визначення показника перекисного окислення ліпідів з їх подальшою оцінкою.

**U
95883
UA**

Корисна модель належить до медицини, зокрема до досліджень або аналізу матеріалів особливими способами, а саме периферичної крові, та може бути використаний в кардіології, терапії та неврології.

Використання нових технологій в сучасній кардіохірургії дозволило істотно змінити структуру інвалідності і летальності у пацієнтів з вадами серця. Вдосконалення операційної і перфузійної техніки, застосування різних засобів захисту головного мозку дозволило значно скоротити частоту грубої поразки центральної нервової системи (ЦНС), яка складає 10-30 %. У цих умовах на перший план виходять менш виражені порушення, що проявляються в першу чергу змінами вищих психічних функцій, які обтяжують течію післяопераційного періоду, погіршують результат операції, негативно впливають на якість життя, повсякденну і професійну активність хворих. У зв'язку з цим на теперішній час є очевидною актуальність своєчасного контролю за станом структурних елементів нервової тканини, пошук надійних достовірних маркерів, які за допомогою лабораторних методів дослідження периферичної крові дозволяють діагностувати ступень ураження головного мозку у віддаленому періоді після хірургічної корекції.

В спеціалізованих медичних закладах для визначення ураження головного мозку у хворих після хірургічної корекції вроджених вад серця (ВВС) застосовують нейропсихологічне тестування, електроенцефалографію (ЕЕГ), нейровізуалізацію (комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, позитронно-емісійну томографію), огляд хворого лікарем-невропатологом, спосіб діагностики аутоімунного пошкодження головного мозку, спосіб визначення ураження головного мозку шляхом імунохімічного дослідження крові та застосуванням ідентифікації аутоантитіл до нейроспецифічних білків, ехоенцефалографію, краніографію (рентгенівське дослідження черепу), діагностику захворювань на відкритому мозку після трепанації черепу або при проведенні пункції головного мозку. Перевагу віддають нейропсихологічному тестуванню, ЕЕГ, нейровізуалізації, огляду хворого лікарем-невропатологом, способу визначення ураження головного мозку шляхом імунохімічного дослідження крові та застосуванням ідентифікації аутоантитіл до нейроспецифічних білків.

Відомий метод визначення ураження головного мозку ґрунтується на проведенні ЕЕГ-дослідження. Такий метод дозволяє швидко виявити та оцінити ступінь нейродинамічних порушень центральної нервової системи за фактом наявності патологічних змін на ЕЕГ (порушень електроактивності головного мозку) [1].

Інший спосіб визначення ураження головного мозку ґрунтується на проведенні нейропсихологічного тестування, що передбачає проведення тестування з наступною інтерпретацією результатів згідно особливостям і завданнями тесту [2].

Поширений спосіб визначення ураження головного мозку ґрунтується на проведенні нейровізуалізації: комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія головного мозку, позитронно-емісійна томографія [3].

Спосіб визначення ураження головного мозку шляхом огляду хворого лікарем-невропатологом ґрунтується на проведенні всебічного клінічного дослідження нервової системи [4].

Один зі способів визначення наявності ураження головного мозку ґрунтується на виявленні аутоімунного пошкодження головного мозку, що дозволяє виявити наявність аутоімунного пошкодження головного мозку з виявленням конкретних структур головного мозку, до яких виробляються аутоантитіла шляхом дослідження крові дитини з проведенням реакції імунолейколізу з специфічними антигенами, що одержані з різних ділянок головного мозку плоду і при наявності лізису лейкоцитів діагностується ураження відповідної структури головного мозку, а за кількістю лізованих лейкоцитів судять про ступінь ураження, яке відображається у відсотках [5].

Ще один спосіб визначення наявності ураження головного мозку у хворих після хірургічної корекції вроджених вад серця ґрунтується на проведенні імунохімічного дослідження крові та застосуванні ідентифікації аутоантитіл до нейроспецифічних білків та їх подальшу оцінку; оцінку виконують при перевищенні титру аутоантитіл до нейроспецифічних білків 1:400. Як найближчий за суттю цей метод вибрано за прототип [6].

Недоліки перших двох аналогів, ЕЕГ та нейропсихологічного тестування обумовлені недостатньою об'єктивністю відображення стану хворих, важкістю та неоднозначністю інтерпретації отриманих даних, що робить результат суб'єктивним, замало точним, який у клінічній практиці не піддається узагальненню.

Недоліки нейровізуалізації пов'язані з коштовними витратами, складністю проведення та потребують наявності спеціальної апаратури, при комп'ютерній томографії та позитронно-емісійній томографії хворий піддається дії рентгенівського випромінювання, а магнітно-резонансна томографія протипоказана при наявності у хворого електрокардіостимулятора,

металевих протезів та стентів. Крім того, ці дослідження займають тривалий проміжок часу впродовж якого хворий повинен лежати нерухомо, що не завжди можливо і створює додаткові ускладнення для проведення нейровізуалізації.

Недоліки клінічного дослідження хворого лікарем-невропатологом - недостатня об'єктивність відображення стану хворого.

Недоліки способу діагностики аутоімунного пошкодження головного мозку пов'язані з неможливістю точної кількісної оцінки отриманих даних. Визначення ураження головного мозку у хворих після хірургічної корекції вроджених вад серця ґрунтуються на проведенні імунохімічного дослідження крові та застосуванні ідентифікації аутоантитіл до нейроспецифічних білків з їх подальшою оцінкою, яку виконують при титрі аутоантитіл до нейроспецифічних білків 1:400 та вище та пов'язані з неможливістю оцінки отриманих даних у хворих з титром аутоантитіл до нейроспецифічних білків нижче 1:400.

Інші об'єкти аналогічного призначення з досліджуваного рівня техніки не встановлені.

В основу дійсної корисної моделі поставлена задача розробити такий спосіб діагностики ураження головного мозку у хворих після хірургічної корекції ВВС, який шляхом проведення малоінвазивного втручання з дослідженням периферичної крові забезпечує атравматичність проведення, відсутність ризику ускладнень при визначенні наявності ураження головного мозку та подальшу кількісну і більш достовірну оцінку у хворих з наявністю аутоантитіл до нейроспецифічних білків з титром нижче 1:400, а саме з титром від 1:200.

Відомо, що одним з напрямків дослідження патогенезу церебральних дегенерацій є аналіз вмісту в головному мозку, спинномозковій рідині або сироватці крові сполук, високоспецифічних для тканин головного мозку. До таких сполук відносяться нейроспецифічні білки - продукти біосинтетичної активності нейронів або гліальних клітин. У відсутність патологічних змін тканини головного мозку і гемато-енцефалічного бар'єру (ГЕБ) ці сполуки не ідентифікуються в крові або спинномозковій рідині. В умовах загибелі нейрональних або гліальних кліток і при підвищенні проникності ГЕБ нейроспецифічні білки можуть визначатися в спинномозковій рідині і сироватці крові. Динаміка зміни їх концентрації може відображати темп прогресування дегенеративного процесу. З другого боку, зміни рівня нейроспецифічних білків можуть бути пов'язані з наростанням титру аутоантитіл до них і відповідно відображати ступінь аутоімунної агресії до церебральної тканини.

Гіпоксія, яка виникає на етапах перебігу та хірургічної корекції ВВС, може бути однією з важливих причин нейродегенеративних змін в нейронах і глії у цих хворих. Найбільшу пролиферативну та метаболічну активність мають гліальні клітини, що отримали назву астроцитів. Астроцити виконують життєво важливі для нейронів функції - формують ГЕБ, поставляють поживні речовини нейронам, обмінюють їх метаболіти. Нейроспецифічні білки грають ключову роль в багатьох нервових процесах. Зокрема, процеси вищої нервової діяльності - пам'яті, навчання, складна мотиваційно-залежна поведінка в значній мірі опосередковані білками адгезії нервових клітин і цитоскелетними білками. Нервово-психічна патологія, нейродегенеративні розлади супроводяться морфофункціональними порушеннями в нервовій тканині. У свою чергу порушення нервової системи опосередковано відображаються на функціонуванні клітин практично всіх органів і тканин.

Імунокомпетентні клітини можуть бути сенсibilізовані нейроспецифічними антигенами в результаті дії різних за природою ушкоджувальних чинників або метаболічних порушень, що пов'язані із збільшенням проникності ГЕБ. Оскільки ГЕБ формується спеціалізованими астроцитами, то в першу чергу саме антигени, що характерні для цих гліальних клітин, можуть провокувати аутоімунну реакцію - виникнення аутоімунних клонів лімфоцитів і синтез аутоантитіл, які специфічно реагують з антигенами нервової тканини.

Одним з патогенетичних чинників ураження нервової тканини може бути активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при використанні штучного кровообігу. Клітини нервової системи розглядаються як найбільш чутливі до окислювальних ушкоджень порівняно з клітинами інших тканин унаслідок високого вмісту поліненасичених жирних кислот в ліпідах мембран і високого рівня утилізації кисню (приблизно п'ята частина від загального споживання). Окислювальний стрес є одним з головних неспецифічних індукторів структурно-функціональних порушень в нервовій тканині за умов дії несприятливих чинників різної природи. У відповідь на оксидативні ушкодження в нервовій тканині активується синтез медіаторів запальної реакції, які одночасно можуть бути стимуляторами імунної відповіді. Мозок відноситься до імунопривілегованих органів завдяки присутності ГЕБ. ГЕБ забезпечує відособленість клітин нервової тканини від контакту з імунною системою. Ефекти окислювального стресу спрямовані на клітини з інтенсивним метаболізмом. У ЦНС такими клітинами в першу чергу є астроцити. Саме вони формують ГЕБ завдяки щільним безпосереднім контактам астроцитів з

ендотеліальними клітинами судин мозку. Окрім формування ГЕБ астроцити виконують в мозку велике число життєво важливих функцій. Вони забезпечують живлення нейронів, іонний баланс, синтезують широкий спектр цитокинів і несуть на своїй поверхні рецептори, схожі з рецепторами лімфоцитів і макрофагів. Метаболіти, що виникають в результаті окисних ушкоджень, здатні призводити до структурної модифікації ендотелію мозкових капілярів і порушень мембранної проникності, що дозволяє білкам долати ГЕБ і проникати в кров. Оскільки більшість нейроспецифічних білків є аутоантигенами, вступ їх в кровотік може супроводжуватися синтезом аутоантитіл, проникнення яких в мозок при порушенні бар'єрної функції ГЕБ, на думку авторів, може стати причиною розвитку неспецифічних острофазових реакцій. Нейродегенерація, яка викликається окислювальним стресом може бути однією з важливих причин порушень функцій ЦНС, зокрема, пізнавальної можливості, навчання і пам'яті. Таким чином маркери ПОЛ є найбільш інформативними молекулярними індексами окисдативного стресу у тканині мозку. Існує низка методів визначення інтенсивності перебігу ПОЛ за вмістом його кінцевих продуктів. Більшість з них адекватна при дослідженні систем *in vitro*, але призводить до хибних результатів при вивченні біологічних систем *in vivo* [7].

Вищезазначений технічний результат досягається застосуванням визначення наявності та титру аутоантитіл до нейроспецифічних білків в сироватці крові методом імуноблотингу та показника перекисного окислення ліпідів. Ураження головного мозку встановлюють за наявності специфічних аутоімунних реакцій, якщо титр виявляємих аутоантитіл до нейроспецифічних становить 1:200 та більше, та при збільшенні показника перекисного окислення ліпідів.

Загальними ознаками прототипу та розробленого методу є імунохімічне дослідження крові та застосування ідентифікації аутоантитіл до нейроспецифічних білків для визначення наявності аутоімунного пошкодження головного мозку та їх подальша оцінка.

Відмітні ознаки: за допомогою виявлених антитіл та показника перекисного окислення ліпідів діагностуються ураження головного мозку на основі точної кількісної оцінки, а саме якщо титр виявляємих аутоантитіл до нейроспецифічних білків становить від 1:200 при підвищенні показника перекисного окислення ліпідів.

Суть. Кров брали у пацієнтів з ВВС через 2-3 дні після надходження в стаціонар, центрифугували 5 хвилин при 3000 об/хв. У отриманих супернатантах методом імуноблотинга визначали наявність аутоантитіл, які реагували з поліпептидами розчинної, мембранних та цитоскелетних фракцій білків мозку людини [1]. Імуноблотінг проводили згідно наступної схеми. Зразки білків мозку розділяли електрофоретично в пластині поліакриламідного гелю з градієнтом густини 7-20 % акриламід у присутності додецилсульфату натрію. Після закінчення електрофорезу гель покривали нітроцелюлозною мембраною, фіксували з обох боків фільтрувальним папером і переносили розділені зони білків на нітроцелюлозу в 0,025 М трис-гліциновому буфері рН 8,3 90 хвилин при струмі 100 мА. Після перенесення нітроцелюлозу відмивали забуференим фізрозчином, блокували 1,0 % розчином бичачого сироваткового альбуміну 60 хвилин при температурі 37 °С. Потім нітроцелюлозу інкубували 60 хвилин з розведеними (1:200-1:800) у фізіологічному розчині сироватками пацієнтів з ВВС, відмивали тричі фізіологічним розчином і інкубували 60 хвилин з міченими пероксидазою антитілами проти імуноглобулінів людини. Потім нітроцелюлозу відмивали фізрозчином також як і після першої інкубації. Прояв поліпептидних зон, з якими реагували аутоантитіла проводили в 50 мМ трис-буфері рН 7,4 що містить 0,01 % діамінобензидин і 0,05 % пероксид гідрогену. Отримані результати сканували та аналізували за допомогою комп'ютерної програми Alfacmager 2000 [8]. Відносно високе розведення сироваток, а також використання детергенту у всіх інкубаційних розчинах дозволяло виключити неспецифічне зв'язування імуноглобулінів з антигенами.

Кількісно ПОЛ визначається за вмістом малонового діальдегіду (МДА), який реагує з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). Головний кінцевий продукт переокиснення ліпідів - МДА - утворює з ТБК забарвлений комплекс, інтенсивність оптичної густини або флюоресценції розчинів якого прямо пропорційна концентрації МДА.

Вміст ТБК-активних сполук визначали у гомогенатах цільного мозку щурів для характеристики трьох видів ПОЛ: вільного, NADPH-індукованого і Fe^{2+} -індукованого. Після декапітації тварин мозок вилучали, подрібнювали на холоді і гомогенізували у 25 мМ трис-НСІ буфері (рН 7,4) у співвідношенні тканина:буфер - 1:20. Реакційну суміш для визначення різних видів ПОЛ готували відповідно до наведеної схеми:

Види ПОЛ	
вільне	Fe ²⁺ -індуковане
↓	↓
2 мл гомогенату	2 мл гомогенату 0,1 мл 0,5 мкМ аскорбату 0,1 мл 4 мкМ Fe(NH ₄) ₂ (SO ₄) ₂ ·6H ₂ O
Σ об'єм = 2 мл	Σ об'єм = 2,2 мл

Інкубацію суміші проводили протягом 20 хв. при 38 °С. Після завершення інкубації до всіх гомогенатів додавали 1 мл 20 %-го розчину ТХО для осадження білків і центрифугували протягом 10 хв. при 3000 об./хв. Потім до 1 мл супернатанту додавали 1 мл дистильованої води і 1 мл 0,9 %-го розчину ТБК і кип'ятили протягом 20 хв. Після охолодження проби фотоколориметрували при довжині хвилі 532 нм у кюветі з довжиною оптичного шляху 0,5 см. Контрольна проба містила усі компоненти відповідної реакційної суміші, крім гомогенату мозку, і проходила усі етапи інкубації, що й дослідні проби. Розрахунок кількості кінцевих продуктів ПОЛ у 2 мл гомогенату проводили за формулою:

$$C = \frac{E_{\text{досл}} \cdot V_1 \cdot V_2}{E_{532} \cdot V_3 \cdot l}, \quad (2.4)$$

де C - вміст ТБК-активних сполук (нМ); $E_{\text{досл}}$ - оптична густина дослідної проби; V_1 - об'єм проби, взятої для фотоколориметрування, мл; V_2 - об'єм проби, взятої для центрифугування, мл; V_3 - об'єм проби, взятої для якісної реакції на МДА, мл; E_{532} - питома оптична густина МДА

($1,56 \frac{\text{М}}{\text{см} \times \text{мл}}$); l - довжина оптичного шляху, см.

Після визначення вмісту ТБК-активних сполук у гомогенатах мозку розраховували їх кількість на мг білка проби [9].

Апробація способу діагностики ураження головного мозку у хворих після хірургічної корекції ВВС здійснювалась на 193 особах (167 - пацієнта з ВВС, 26 - контрольна група). Наявність специфічних до антигенів нервової тканини аутоантитіл було виявлено у 145 хворих (86,83 %), хворих з титром аутоантитіл не нижче 1:200 було 122 особи (73,05 %). Наявність специфічних до антигенів нервової тканини аутоантитіл було виявлено у 2 з 26 контрольних зразків (7,69 %).

У пацієнтів з титром аутоантитіл не нижче 1:200 спостерігалось достовірне збільшення показника ПОЛ у 1,36 разів ($13,82 \pm 0,315$ нмоль/мл - в групі контролю, $18,74 \pm 0,497$ нмоль/мл - в групі з ВВС). Виявлена значна кореляція ($r=0,82$) між показниками аутоімунної реакції та окисного стресу у пацієнтів з ВВС. Виявлений також взаємозв'язків ($r=0,78$) між розвитком прооксидантного стану і порушеннями когнітивних функцій.

Дані апробації властивостей запропонованого способу інформують про те, що його використання виключає вплив на кінцевий результат неоднозначності інтерпретації отриманих даних, суб'єктивності шуканого результату, замалої точності, важкості узагальнення вимірних параметрів, а збільшує об'єктивність й точність визначення наявності ураження головного мозку у 2-2,5 рази і разом із цим розширює межі його клінічного використання.

Приклад 1. Хворий С. після хірургічної корекції ВВС, 1991 р.н. перебував в ДУ "УкрДержНДІ МСПІ МОЗ України", з приводу обстеження та лікування (і/х № 5566 від 20.09.2013 р.), за результатами досліджень у хворого констатували, зниження когнітивних функцій, помірно виражений астеничний синдром соматогенно обумовлений. У крові хворого зареєстровані аутоантитіла до нейроспецифічних білків у титрі 1:200, та збільшення показника ПОЛ до 16,74 нмоль/мл, що свідчить про наявність ураження головного мозку.

Приклад 2. Хвора Г. після хірургічної корекції ВВС, 1962 р.н. перебувала в ДУ "УкрДержНДІ МСПІ МОЗ України" з приводу обстеження та лікування (і/х № 4212 від 11.07.2013 р.), за результатами досліджень у хворої констатували, зниження когнітивних функцій, астено-іпохондричний синдром. У крові хворої зареєстровані аутоантитіла до нейроспецифічних білків у титрі 1:200, та збільшення показника ПОЛ до 15,07 нмоль/мл що свідчить про наявність ураження головного мозку.

Приклад 3. Хворий Л. після хірургічної корекції ВВС, 1991 р.н. перебував в ДУ "УкрДержНДІ МСПІ МОЗ України" з приводу обстеження та лікування (і/х № 1356 від 01.03.2013 р.), за результатами досліджень у хворого констатували зниження когнітивних функцій. У крові хворого

zareestrovani avtoantitila do neyrospecificheskikh bil'kov u titri 1:200, ta zbil'shennya pokaznika POL do 16,08 nmol'/ml sho svidchit' pro nayavnist' urazhennya golovnoho mozku.

Nadani prikladi sposobu viznachennya nayavnosti urazhennya golovnoho mozku u khvorikh pislya khirurhichnoyi korektsii BBC, sho karakterizuyutsya zastosuvanniam identifikatsii avtoantitil do neyrospecificheskikh bil'kov ta viznachennya pokaznika perekisnogo oksidnennya lipidiv, dovedayut mozhlivist' yogo zastosuvannya yak sposobu diagnostiki nayavnosti urazhennya golovnoho mozku u khvorikh pislya khirurhichnoyi korektsii BBC, sho vidpovidaє umovi "promislova pridaťnist'".

Perspektiva zastosuvannya sposobu viznachennya nayavnosti urazhennya golovnoho mozku u khvorikh pislya khirurhichnoyi korektsii BBC, zbil'shuє ob'ektivnist' y tochnist' viznachennya nayavnosti urazhennya golovnoho mozku u 2-2,5 raz, a razom iz cim rozshiryuє mezhі yogo klinichnogo vikoristannya.

Takim chinom, rozrobleniy spisib viznachennya urazhennya golovnoho mozku u khvorikh pislya khirurhichnoyi korektsii vrodzhennikh vad serca vidpovidaє umovi "novizna".

Dzherela informatsii:

1. Zenkov L.P. Klinicheskaya elektroentsefalografiya (s elementami epileptologii). Ruководство для врачей / L.P. Zenkov. - M.: MEDpress-inform, 2004. - 368 s.

2. Luрия A.P. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студ. высш. учеб. Заведений / A.P. Лурия. - M.: Издательский центр "Академия", 2004 - 384 с.

3. Штульман Д.Р. Неврология: Справочник практического врача / Д.Р. Штульман, О.С. Левин. - M.: MEDpress-inform, 2008. - 1024 с.

4. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы А. В. Триумфов. - M.: MEDpress-inform, 2007. - 264 с.

5. Пат. на корисну модель 30441 Україна, МПК (1998) A61B 10/00. Спосіб діагностики аутоімунного пошкодження головного мозку дитини / Юліш Є.І., Колеснікова Г.Г., Кривущев Б.І., Чернишова О.Є. - заявл. 11.05.1998; опубл. 15.11.2000, Бюл. № 6.

6. Пат. на корисну модель 76279 Україна, МПК G01N 33/53 (2006.01). Спосіб визначення ураження головного мозку у хворих після хірургічної корекції вроджених вад серця / Лисунець О.М., Недзвецкий В.С., Ханюкова І.Я., Ткаченко Ю.В., Танцура О.В. - заявл. 02.07.12; опубл. 25.12.12, Бюл. № 24.

7. Морозов Ю.А. Состояние перекисного окисления липидов в головном мозге при хирургическом лечении аневризм грудной аорты / Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, М.В. Палюлина [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2010. - № 4. - С. 79-83.

8. Характеристика специфических белков промежуточных филаментов в опухолях головного мозга человека / В.С. Недзвецкий, В.А. Березин, Т.И. Оберняк, Е.Н. Жмарева // Биохимия. - 1986. - Т. 51. - № 11. - С. 1843-1850.

9. Ohkawa H. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction / H. Ohkawa, N. Ohishi, K. Yagi // Analytical biochemistry. - 1979. - Vol. 95-351-358.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ураження головного мозку у хворих після хірургічної корекції вроджених вад серця, що включає проведення імунохімічного дослідження крові та застосування ідентифікації аутоантитіл до нейроспецифічних білків, який **відрізняється** тим, що оцінку виконують при титру аутоантитіл до нейроспецифічних білків від 1:200, після чого проводять визначення показника перекисного окислення ліпідів з їх подальшою оцінкою.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601