

Российская академия наук  
Отделение медицинских наук РАН

**А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Г. А. Каркашадзе**

# **НОВЫЕ НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС**

Основные результаты научных исследований

Москва  
2017

УДК 618.3

ББК 53.53

Б 24

**А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Г. А. Каркашадзе**

**Б 24 Новые нейробиологические подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС. М.:**

© Российская академия наук, 2017. – 106 с.

ISBN 978-5-906906-69-4

Современный уровень развития общества, опирающийся на научно-технический прогресс, социоэкономические перестройки и новые идеологические смыслы, формирует запросы к отечественной медицине и перинатальной неврологии, в частности, на непрерывное повышение эффективности оказания помощи детскому населению. Для достижения этой задачи следует выделить два ведущих тренда в области мировых нейронаук. Первый заключается в лавинообразном нарастании информации о новых фундаментальных и прикладных открытиях и достижениях, базирующихся на генетических, молекулярных, нейроинформационных и нейровизуализационных технологиях. Второй тренд заключается в синтезе отдельных научных дисциплин: генетики, экспериментальной биологии, нейроанатомии, нейрофизиологии, клинической неврологии, педиатрии, психологии – с формированием стратегий исследований и практических направлений с точки зрения нейробиологических позиций.

В данном труде раскрываются новые подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС с учетом этих двух особенностей и на основании синтеза большого объема новой информации о перинатальных поражениях ЦНС, полученных различными нейронауками.

Книга адресована неонатологам, педиатрам, неврологам, психологам, практикующим в данной области педиатрии, организаторам здравоохранения и научным работникам.

ББК 53.53

ISBN 978-5-906906-69-4

© Российская академия наук, 2017

## Оглавление

<b>Вступление</b> .....	5
<b>Глава 1.</b> Нейрогенетические аспекты перинатальных поражений ЦНС (Каркашадзе Г. А., Савостьянов К. В., Макарова С. Г., Маслова О. И., Яцык Г. В). ....	7
<b>Глава 2.</b> Гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга у новорожденных: современные данные (Каркашадзе Г. А., Аникин А. В., Зимина Е. П., Захарян М. В., Маслова О. И., Яцык Г. В., Каримова Х. М.) .....	32
<b>Глава 3.</b> Нейроонтогенез, нейропластичность и абилитация детей с перинатальным поражением ЦНС (Каркашадзе Г. А., Клочкова О. В., Аникин А. В., Зимина Е. П., Маслова О. И., Яцык Г. В., Ермолина Ю. В.) .....	66



## Вступление

**З**а последние десятилетия основанное на научно-техническом прогрессе развитие исследовательских технологий привело к качественному и количественному скачку нейронаук в общемировом масштабе. Массив новой информации в областях нейрогенетики, нейроонтогенеза, нейрофизиологии и нейроанатомии нарастает лавинообразно и диктует оперативное обновление и пересмотр базовых позиций клинических дисциплин в области диагностики и лечения неврологических заболеваний. В первоочередном порядке это касается перинатальной неврологии и неврологии раннего возраста, так как наиболее активно наполняется новыми данными поле фундаментальных представлений о развитии головного мозга [1, 2]. Потребность в интеграции подходов и идей, разработанных разными специализированными дисциплинами, сформировало понятие нейробиологии как полидисциплинарной науки. В современном представлении нейробиология включает в себя нейрофизиологию, нейрохимию, нейроанатомию, нейрогенетику, нейроинформатику, медицину, психологию и социологию, объединяя, таким образом, все уровни функционирования нервной системы, начиная от молекулярно-нейронных субстратов и заканчивая социализацией в обществе.

Для детской неврологии особый интерес представляет раздел нейробиологии, изучающий развитие мозга в онтогенезе. Традиционно в первой половине XX века педиатры и неврологи рассматривали болезни нервной системы, включая перинатальные поражения ЦНС с точки зрения повреждения мозга и восстановления поврежденных функций в достаточно узком понимании. С конца второй половины XX века началось обогащение детской неврологии подходами и разработками психологических дисциплин, появились представления о социальном плане развития ребенка [3, 4]. С конца 90-х годов прошлого века и по настоящее время стали активно использоваться достижения нейрогенетики. Однако за последнее десятилетие с развитием новых технологий фундаментальных и клинических исследований появился ряд новых интегративных нейробиологических позиций. И на данном этапе встал вопрос об изменении подходов к организации клинических исследований и лечебно-диагностического процесса в педиатрии с учетом новых тенденций.

Актуальными направлениями фундаментальных исследований в области развития мозга являются: нейрогенетика, нейроонтогенез, метагеном, нейропластичность, нейрогенез, механизмы когнитивной деятельности. Применительно к адаптации фундаментальных данных о развитии мозга к клиническим дисциплинам детской неврологии ведущие специалисты формулируют следующие вопросы.

1) Как и какие когнитивные процессы протекают пренатально и как можно влиять на них?

2) Каким образом определять генетический потенциал когнитивного развития и поведенческих особенностей ребенка на ранних этапах его жизни?

3) Как различаются скорость и вариативность формирования мозговых процессов в различных полушариях и областях головного мозга?

4) Каковы отсроченные эффекты повреждения мозга в перинатальный период и в каком возрасте можно окончательно установить прогностический коридор психического и моторного развития при таком повреждении?

5) Каковы границы нейропластичности и как ее стимулировать/модулировать для устранения эффектов пре- и перинатального повреждения мозга?

На поиск ответов к этим вопросам направлены наиболее актуальные на сегодняшний день исследования. В ближайшее время они поменяют лицо клинической неврологии и детской перинатологии. Уже сегодня часть исследовательских технологий, способных решать подобные задачи, применяется не только в исследованиях, но и в клинической практике передовых медицинских учреждений: вызванные потенциалы, функциональная МРТ, трактография (DTI), инфракрасная спектроскопия (NIRS), позитронно-эмиссионная томография, магнитоэнцефалография и пр.

## Глава 1. Нейрогенетические аспекты перинатальных поражений ЦНС

Г. А. Каркашадзе, К. В. Савостьянов, С. Г. Макарова,  
О. И. Маслова, Г. В. Яцык

Локомотивом развития современной нейробиологии является нейрогенетика – сравнительно молодая наука на стыке генетики, молекулярной биологии и биологии развития мозга. Подобно тому, как геном и транскриптом программируют и реализуют подавляющее большинство физико-биохимических процессов, лежащих в основе нейроонтогенеза, нейрогенетические достижения запускают цепь других нейробиологических исследований в области развития человека и мозга. В глобальном смысле мотив нейробиологических исследований в области развития мозга сводится к двум группам фундаментальных вопросов: каким образом метагеном участвует в развитии мозга, а также какие процессы запускают и контролируют это развитие. Собственно говоря, вся современная нейробиологическая парадигма сводится к вопросу взаимодействия врожденных и приобретенных факторов в процессе развития мозга.

Безусловно, генетика в целом за последние полвека совершила гигантский скачок, вооружив медицину высокотехнологичными методами диагностики, в том числе пренатальной; терапией генно-инженерными биологическими препаратами; выявлением фармакочувствительности и фармакорезистентности к медикаментам и другими достижениями. Благодаря международному проекту «Геном человека» был отсеквенирован геном *Homo Sapiens*, т.е. определен порядок расположения нуклеотидов во всех молекулах ДНК на всех хромосомах [5]. Это дало толчок к проведению полногеномных исследований нервно-психических заболеваний, в том числе детского возраста. К этому моменту в результате массива исследований отдельных генов патогенные генетические мутации обнаружены почти при всех уточненных наследственных неврологических состояниях. Постепенно прояснилось, что для некоторых из них характерна полигенная и даже многофакторная природа. Это приближает нас к рас-

шифровке молекулярных механизмов развития заболеваний. Так, например, хорошо известно, что перинатальные поражения ЦНС являются одним из ведущих этиопатогенетических факторов формирования синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Главными конкурентными факторами рассматриваются генетические: считается, что примерно в 40% случаев СДВГ обусловлен генетической природой. При этом не выявлено какой-то одной этиологической мутации, которая инициирует заболевание, – напротив, обнаружено множество патогенных, либо условно-патогенных вариантов в различных генах. Эти гены кодируют различные звенья нервно-психических процессов: структуру цитоскелета, нейрометаболизм, факторы синаптической передачи, метаболизм нейротрансмиттеров, полипептидов, ферментов и даже сигнальных молекул обучения. Любой патогенный вариант может привести к развитию СДВГ в эксперименте на животных, но на практике не удается показать, что этот же вариант определяет наличие СДВГ у ребенка. По-видимому, нейрофизиологические нарушения, вызванные одной мутацией, регулируются и компенсируются. А в случае, когда полиморфные варианты обнаруживаются у больных – не очевидно, что именно они первичны – полиморфизм нейронального генома является достаточно обыденным явлением [6] и может являться реакцией на те или иные патологические процессы. Не стоит забывать и о популяционном полиморфизме генома – различиях для разных рас, природно-климатических зон, этносов, стран. Таким образом, применительно к СДВГ говорят о полигенном характере заболевания и рассматривают более тысячи возможных патологических комбинаций генома, что слабо применимо для определения генетических маркеров заболевания в клинической практике [7]. Даже для таких известных генов, как *FOXP2*, который, как считается, является ведущим среди генов, определяющих речевое развитие, по сей день не определено место в клинической диагностике речевых расстройств – например, одно из последних исследований не выявило нейроанатомических изменений при мутациях этого гена [8].

По самым современным данным, изменения лишь в 15% генов человека несовместимы с жизнью, либо настолько тяжелы, что препятствуют воспроизведению потомства [9]. Изменения в остальных генах не столь фатальны, их мутации вариативны в последствиях. Это разнообразие объяснимо с позиций последних достижений генетической науки.

Классическая схема экспрессии генов предполагает, что информация в геноме в виде двухцепочной молекулы ДНК приводит к прямой экспрессии белков путем транскрипции ДНК в матричную РНК в ядре клетки, которая затем транслируется с образованием белка. Однако простая экспрессия белка встречается крайне редко, обычно экспрессия белка происходит через огромное количество регуляторных процессов. В результате недавнего исследования удалось выделить 315 пар транскрипционных факторов, кото-



рые всегда работают вместе [10]. Кроме того, необходимо учитывать, что все основные нервно-психические процессы контролируются прямо или косвенно не одним-двумя, а множеством генов. Соответственно, если мутация не касается критичных для жизни генов, существует множество факторов, способных ограничить экспрессию или компенсировать потенциально негативное влияние такой мутации на функции мозга. В целом полиморфизм нейронального генома, как показало объемное исследование, представленное недавно в журнале Science, – довольно распространенное явление [6]. Ученые из медицинского института Говарда Хьюза (Howard Hughes Medical Institute) при помощи секвенирования генома единичных клеток проанализировали геномы 36 нейронов, взятых из головного мозга 3 посмертных доноров. Было установлено, что геном единичного нейрона содержит более тысячи мутаций, причем они не являлись следствием нарушений копирования ДНК. При этом большинство из обнаруженных мутаций были уникальны (фиксировались в одном нейроне), и лишь некоторые присутствовали в нескольких клетках разных областей головного мозга, что указывает на их образование в процессе гаметогенеза. Большинство мутаций не приводило к заболеваниям, так как в других нейронах гены в этих точках не были изменены. Таким образом, чем глубже и дальше простираются нейрогенетические исследования, тем очевиднее становятся сложность и труднопрогнозируемость, интерпретация экспрессии генов, в том числе мутировавших, в мозге человека.

Это стало еще более очевидным с открытием роли процесса метилирования ДНК. Метилирование способно менять активность отдельных участков ДНК – включая и выключая их, влияя таким образом на его экспрессию. Открытие метилирования дало толчок развитию эпигенетики – разделу генетики, который исследует изменения активности генов. Метилирование ДНК имеет наибольшее прикладное значение из всех эпигенетических механизмов, так как оно может быть напрямую связано с пищевым рационом, эмоциональным статусом, мозговой деятельностью и другими внешними и внутренними факторами. Клинические наблюдения показали возможную взаимосвязь факторов внутренней и внешней среды, начиная с физических (голод, свет, температура и пр.) и заканчивая социальными (воспитательное воздействие родителей и пр.) с реализацией определенной генетической программы. Поэтому в свете упомянутой выше нейробиологической парадигмы эпигеномика стала одним из важных направлений биологического поиска. Вскоре выяснилось, что метилирование не только регулирует активность ДНК, но и может вызывать мутации в генах. Это позволило обозначить два эпигенетических механизма, важных с точки зрения клиницистов: 1) регуляция текущей активности генов, 2) наследование и закрепление в потомстве возникших изменений генома.

Вопрос вклада врожденного и приобретенного в развитие мозга всегда являлся актуальной дискуссионной темой среди ученых. Новые работы все

больше углубляют знания в этой области. Так, недавний мета-анализ, направленный на поиск ассоциаций ( $N = 53\,949$ ), в которых участники прошли несколько различных когнитивных тестов, показал 13 вариантов геномных однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с тремя геномными регионами, ответственными за когнитивный фенотип [11]. Как продемонстрировало крупнейшее мультицентровое исследование в рамках проекта ENIGMA (проанализировано более 30 000 результатов сканирования мозга и генома людей, проживающих в 35 странах), выявлено 8 распространенных генетических мутаций, которые стоят за процессом старения и атрофии мозга [12]. Таким образом, имеются значительные продвижения в детализации участия генов в таких сложных синтетических функциях мозга, как когнитивная деятельность.

С другой стороны, поступают новые данные о соотношении врожденного и приобретенного в базовых механизмах развития мозга. Одно из масштабных генетических исследований на эту тему было проведено недавно в Великобритании [13]. В нем приняли участие 6653 пары близнецов (2362 пары однойяцевых близнецов, 2155 пар двуйцевых одного пола и 2136 пар двуйцевых разного пола), а также их родители. Была получена большая база данных, включающая значения 83 параметров, которые относились к девяти разным доменам: интеллект, мотивация к образованию (educational self-efficacy), личные качества характера (экстраверсия, оптимизм, сила воли – child-reported personality), самочувствие (счастье, удовлетворенность жизнью – child-reported well-being), проблемы с поведением по версии детей, проблемы с поведением по версии родителей, здоровье по оценкам детей, условия в школе и условия дома по оценкам детей. Также оценивалась учебная успешность по результатам национальных экзаменов GCSE после окончания средней школы. Как показало исследование, генетическая наследуемость результативности обучения составляет 62%, а интеллекта – 58%. Хотя авторы некоторых работ и ставят под сомнение такое соотношение, настаивая на близком к абсолюту вкладе генетики [14], большинство специалистов склонно рассматривать близким к истине соотношение между генетическим и внешнесредовыми факторами в формировании интеллекта как 60/40 или 50/50.

Схожие закономерности взаимодействия врожденного и приобретенного переносятся из плоскости развития мозга в плоскость развития заболеваний. Здесь следует отметить, что генетическая предрасположенность никогда не рассматривалась в качестве ведущих причин развития перинатальных поражений ЦНС, в отличие, например, от эпилепсий, когнитивных нарушений, мигреней, тиков и большинства других неврологических заболеваний. Но в течение последних лет появились работы, которые показали вовлеченность генетических механизмов в развитие и этих состояний.

Недоношенность, как хорошо известно, является одним из значимых факторов развития перинатальных поражений ЦНС, а также перинатальной заболеваемости и смертности в целом. Установлены безусловные материнские факторы риска преждевременных родов: слишком юный или старший возраст, негроидная раса, курение, предыдущие преждевременные роды, низкий индекс массы тела, короткая шейка матки, а также высокий уровень цервико-вагинального фибронектина у внутриутробного ребенка [15, 16, 17]. Согласно опубликованной в авторитетном журнале *Lancet* работе 30–35% преждевременных родов происходят по медицинским показаниям в результате различных осложнений беременности, 25–30% – спонтанно вследствие разрыва околоплодных оболочек (вызванных инфекционно-воспалительными процессами, отслойкой плаценты или анатомическими аномалиями) и еще 35–40% – спонтанно без разрыва околоплодных оболочек [17]. Наличие последней группы и наталкивает на предположения о генетических факторах недоношенности. Также красноречивы данные о наследуемости преждевременных родов, которая колеблется в пределах 17–36% в различных популяциях [18, 19, 20, 21]. Последнее крупное комплексное исследование в США на двухмиллионной выборке показало наследуемость преждевременных родов в пределах 25% [22].

Наследуемость преждевременных родов в первую очередь определяется материнским (но не отцовским) геномом с минимальным вкладом генома самого внутриутробного ребенка [23, 24]. Точнее судить сложно, так как геном внутриутробного ребенка наполовину схож с материнским и сложно соотнести вклад материнского генома и материнской части генома плода.

Для уточнения генетических механизмов преждевременных родов в первом десятилетии XXI века была проведена серия работ по поиску генов-кандидатов. Круг генов-кандидатов первично определялся на основе литературных данных об их участии в тех биологических, иммуновоспалительных механизмах, которые, как установлено более ранними работами, связаны с недоношенностью. Некоторые из этих исследований продемонстрировали ассоциацию отдельных генов с преждевременными родами. В частности, в американском исследовании были проанализированы 775 одиночных нуклеотидных полиморфизмов в 190 генах-кандидатах, и обнаружилось, что с преждевременными родами ассоциирован материнский ген – ингибитор металлопротеиназы 2 (TIMP2; rs2277698), который регулирует ферменты, разрушающие матрикс, и метаболизм коллагена IV типа [25]. Этот же ген ассоциирован и с преждевременным разрывом околоплодных оболочек [26]. В другом исследовании были определены гаплотипы 4 материнских полиморфных маркеров генов, кодирующих интерлейкин-6, коллаген IV типа, лактотрансферрин, фактор роста фибробластов и трех полиморфных маркеров генов внутриутробного ребенка, кодирующих инсулино-подобный фактор роста, интерлейкин-2, коллаген IV типа, связанных с высоким риском преждевременных родов [27]. Чуть позднее в

2014 г. немецкие ученые установили связь преждевременных родов с полиморфизмом rs8192282 гена внутриутробного ребенка, кодирующего рецептор интерлейкина-6, отвечающего за иммунную сигнализацию [28]. Недавнее исследование показало, что полиморфизм rs8192282 является частью гаплотипа, состоящего из полиморфных маркеров генов, которые могут модулировать воспалительный процесс в организме [29]. Недавний обзор литературы показал, что с преждевременными родами было ассоциировано 189 однонуклеотидных полиморфизмов в 84 генах. Мета-анализ этих исследований показал связь ряда материнских генов с преждевременными родами: рецептора антагониста интерлейкина-1, гамма-интерферона (вовлечены в иммунные процессы), бета-2 адренорецептора (G-протеин связывающий рецептор), фактора 2 (коагуляция). Также ассоциация с преждевременными родами была выявлена с полиморфизмом в гене фактора 2 у внутриутробного ребенка [30]. Однако в целом результаты многочисленных исследований по поиску генов-кандидатов не привели к уверенной воспроизводимости результатов в сравнительных когортах и пока не смогли оказать существенного влияния на целостное понимание этиологии спонтанных преждевременных родов, хотя определили ряд патогенетических путей [25]. Поэтому следующая волна генетических исследований вооружилась иными методами, чем поиски генов-кандидатов на основе знаний биологических механизмов недоношенности, хотя, справедливости ради следует сказать, что исследования по поиску ассоциаций с генами-кандидатами не утратили своей актуальности [31, 32, 33].

Речь идет о полногеномных исследованиях, которые в силу понятных причин стали проводиться относительно недавно, поэтому к настоящему времени имеется лишь несколько публикаций на эту тему. Ученые Йельского университета (США) в 2015 г. опубликовали данные первого полногеномного исследования матерей и их детей при спонтанных преждевременных родах (всего более 900 материнских и 900 детских геномов) [34]. Для нескольких материнских полиморфных маркеров была выявлена ассоциация с высоким риском спонтанных преждевременных родов, из них наиболее строгой оказалась ассоциация с rs17053026, расположенного на хромосоме 3. Два полиморфных маркера генома новорожденных также достигли порога достоверности, в том числе rs17527054 на хромосоме 6p22. Однако ученым не удалось воспроизвести эти результаты на проверочной когорте. Чуть ранее другие американские исследователи проанализировали геномы матерей с преждевременными родами из имеющихся в их базе данных проекта GENEVA [35]. Была выявлена ассоциация лишь одного полиморфизма, со спонтанными преждевременными родами, однако он находится в межгенной области, поэтому пока непонятно, каким образом он оказывает влияние на преждевременные роды. В этой же работе ученые провели анализ патогенетических путей и установили, что к преждевременным родам могут приводить 30 патомеханизмов, инициированных генами. Это дало

им основание предположить, что основной путь генетического детерминирования преждевременных родов представляет собой взаимодействие множества генов. Возможно, этим определяются разнообразие и неоднозначность результатов поисков одиночных генов-кандидатов в условиях популяционного полиморфизма. В одной из работ также было проведено сравнение полиморфизма геномов между афроамериканской и европеоидной популяциями и определена хромосомная область 7q21–7q22, содержащая гены, участвующие в метаболизме, воспалении, регуляции кальция и коллагена, которые могут иметь отношение к преждевременным родам. Исследователи предполагают, что различия в этих генах и обуславливают высокий процент преждевременных родов среди женщин афроамериканского происхождения [36]. Обсуждая первые работы в области полногеномных исследований, авторы и обзоры отмечают, что результаты свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности, однако для получения большей информативности необходимо видоизменить методологию двумя возможными путями: увеличением масштаба исследований за счет роста количества участников, либо изменением качественного состава участников путем отбора их из числа семейно наследуемых преждевременных родов [16, 37].

В последнем направлении проведены исследования финскими учеными, отобравшими 7 семей, в которых было как минимум по 2 спонтанных преждевременных родов, из Лапландии – региона, где сохраняется относительная генетическая однородность. В первой работе был проведен полногеномный анализ и показана ассоциация полиморфизмов в хромосомной области 15q26.3 у младенцев, родившихся преждевременно. Эта область включает ген, который кодирует инсулиноподобный фактор роста 1 [38]. В последующем исследовании на этой же когорте получена связь с преждевременными родами хромосомной области Xq13.1 у младенцев, содержащей гены, которые кодируют андрогенные рецепторы (AR) и гамма-субъединицу рецептора интерлейкина-2 (IL2RG). Им не удалось воспроизвести результат на независимой выборке, но было установлено, что больше CAG повторов ( $\leq 26$ ) в гене AR внутриутробного ребенка ассоциируются с более высоким риском спонтанных преждевременных родов [39]. Однако в этих исследованиях не было выявлено ассоциации преждевременных родов с материнскими генами.

Так как генетические исследования еще не определили точные генетические варианты и гены повышенного риска преждевременных родов, объясняющие их этиологию, возникло предположение, что эту роль играют эпигенетические механизмы [40]. Как и следовало ожидать, в этом направлении появились экспериментальные работы на животных. В работе канадских авторов, опубликованной в 2014 г., изучалось влияние материнского стресса на преждевременные роды путем подвергания беременных мышей стрессу в трех поколениях [41]. Было показано, что стресс в предыдущих

поколениях можно связать с более короткой беременностью в результате изменения экспрессии микроРНК. Полученные данные демонстрируют, что семейный анамнез может программировать центральные и периферические пути, регулирующие сроки беременности у матерей и состояние здоровья новорожденных. Через год американские ученые опубликовали исследования метилирования ДНК матерей и их детей в афроамериканской популяции со спонтанными преждевременными родами. Всего определено 5172 CpG сайта, предположительно вовлеченных в эпигенетические механизмы преждевременных родов. Основным результатом заключался в том, что метилирование CpG сайтов в 57 генах является уникальным именно для группы преждевременных родов. CpG сайты, совпадающие у матери и плода, эпигенетически обогащаются влиянием метаболизма сердечно-сосудистой и иммунной систем [42].

Резюмируя, можно заключить, что неоднозначность результатов всего массива генетических исследований преждевременных родов обусловлена следующими причинами:

- популяционным полиморфизмом;
- наличием эпигенетических механизмов;
- несовершенством дизайна полногеномных исследований;
- наиболее вероятным полигенным механизмом взаимодействия, особенно в сочетании с первыми двумя причинами.

Вместе с тем результаты этих исследований однозначно свидетельствуют о том, что генетические факторы способствуют развитию, по крайней мере, спонтанных преждевременных родов. Исследования генов-кандидатов уже показали некоторые патогенетические механизмы их развития. Дальнейшее совершенствование полногеномных исследований, особенно в отобранных когортах с семейной наследуемостью, очень перспективно для поиска более точных генетических маркеров преждевременных родов, что будет способствовать своевременной превенции недоношенности и ее осложнений.

Современные исследования, синтезирующие передовые молекулярные микробиологические и генетические методики, привели к открытию такого явления, как влияние микробиома на генотип человека. После того, как стало ясно, что полость матки не стерильна, как считалось ранее, а колонизирована самыми различными микроорганизмами, многие стали относить их наличие к причине преждевременных родов [43, 44]. В связи с этим в настоящее время разрабатывается «гипотеза преждевременных родов как полимикробной болезни» [45]. В частности, такие бактерии, как *Ureaplasma* sp. и *Fusobacterium* sp. обнаруживались в матке в значительной степени при неблагоприятных исходах беременности [45]. Предположительно маточный микробиом может вызывать эпигенетические регуляции, приводящие к преждевременным родам.

Также активно изучаются генетические факторы непосредственно перинатальных поражений ЦНС. Но ввиду известной полиэтиологичности и фенотипического разнообразия этих состояний, широкомасштабные геномные исследования представляются не столь перспективными. Выделяются два направления: в первом традиционные этиологические факторы (гипоксия, стресс и др.) рассматриваются как факторы эпигенетического влияния на внутриутробного ребенка с формированием повышенной чувствительности к перинатальному поражению ЦНС. Вторая, более обширная группа исследований, учитывает генетические механизмы как часть структурно-метаболического каскада изменений, следующих за теми же первичными факторами-стрессорами (гипоксия и пр.).

Эпигенетические механизмы, такие как метилирование/деметиличивание ДНК, модификации гистонов и микроРНК, существенно влияют на нейроэкспрессию генов, регулируя таким образом развитие нейронов и сосудов головного мозга. В период внутриутробного онтогенеза условия окружающей среды, такие как гипоксия, могут влиять на развитие нейронов и ткани мозга на молекулярном уровне, стимулируя различные эпигенетические модификации, и, следовательно, повышая частоту развития неврологических нарушений у новорожденных. Некоторые исследователи предполагают, что эпигенетические модификации являются основным механизмом, посредством которого ранние факторы окружающей среды в течение эмбрионального развития регулируют экспрессию геномной информации и воздействуют на фенотипическое развитие в более позднем возрасте, формируя, в частности, чувствительность к перинатальным поражениям ЦНС [46]. Близко к этому рассматривается теория «программирования развития здоровья и болезни» (developmental programming of health and disease). Впервые идею о программировании чувствительного фенотипа в 2001 г. высказал британский эпидемиолог Дэвид Беркер, который ранее акцентировал внимание на связи между массой тела новорожденных и рядом заболеваний взрослого возраста [47, 48]. Действительно, появилось множество доказательств, указывающих, что неблагоприятная среда внутриутробного ребенка, проявляющаяся, в основном, как задержка внутриутробного роста, тесно связана с повышенным риском развития гипертонии, ишемической болезни сердца, резистентности к инсулину, диабету 2-го типа, центральному ожирению, гиперлипидемии, а также к нервно-психическим расстройствам в зрелом возрасте. Внешние сигналы могут передаваться от матери к внутриутробному ребенку, воздействуя на конкретные уязвимые ткани в его чувствительной стадии развития, модулируя нормальную траекторию развития, перепрограммируя структуру и функции нейрональных ансамблей, снижая их стрессоустойчивость и повышая восприимчивость к болезням в перинатальный и постнатальные периоды жизни. Такие процессы перепрограммирования могут определяться несколькими факторами, включая возраст, гестационный срок, способ воздействия и

характер стрессора, и органоспецифические метаболические процессы. Генетические особенности, эпигенетические модификации и центральные медиаторы стресса, такие как глюкокортикостероиды, могут лежать в основе подобной фенотипической пластичности [49]. К настоящему времени сформировано понятие о пренатальном программировании таких психических отклонений, как СДВГ, аутизм, шизофрения, депрессия и пр. [50]. При этом гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных являются первыми по времени развертывания из патологических состояний, связанных с программированием развития нервных болезней [51].

В качестве ведущего фактора программирования развития здоровья и болезни рассматривается пренатальная гипоксия/ишемия. Индуцируемые гипоксией транскрипционные факторы (HIFs) являются одним из приспособительных механизмов, активированных во время гипоксии/ишемии. Гипоксия стабилизирует HIF-1 $\alpha$  субъединицу, которая связывается с HIF-1 $\beta$  субъединицей и индуцирует транскрипцию генов-мишеней, регулирующих кислородный гомеостаз. Некоторые из этих генов, ассоциированных с регулированием HIF-1, включают эритропоэтин (ЭПО), играющий важную роль в выживании клеток, фактор роста эндотелия сосудов (который активирует эндотелиальные клетки, ведущие к капиллярному прорастанию [52]) и транспортера глюкозы-1 (Glut-1, влияет на клеточный метаболизм глюкозы [53]). HIF играет решающую роль в стимулировании развития сосудов, ангиогенеза и метаболической адаптации в процессе развития головного мозга, которые были продемонстрированы в экспериментах методом нокаута генов [54]. Однако очевидно, экспрессия гена HIF-1 зависит не только от гипоксии, но и других регулирующих факторов, в т.ч. генетически обусловленных, и поэтому не всегда может быть адекватной гипоксии. В этом случае, а также когда гипоксия/ишемия действует длительно и чрезмерно, может развернуться каскад транскрипционных и эпигенетических реакций и опосредованных ими структурно-метаболических сдвигов, которые могут знаменовать собой перепрограммирование с высокой готовностью к перинатальному поражению ЦНС. Речь идет о формировании чувствительного к гипоксии/ишемии фенотипа в развивающемся мозге [55]. Также следует отметить, что, как уже говорилось ранее, процесс адаптации к гипоксии зависит от множества факторов, поэтому вариации развития ситуации в каждом конкретном случае трудно прогнозируемы.

В подтверждение этой гипотезы проведено несколько работ. В частности, было установлено, что в ответ на внутриутробную гипоксию на поздних сроках гестации, в том числе связанной с регуляцией индуцируемым гипоксией фактором (HIF), появляются изменения в начальной экспрессии генов в развивающемся мозге и плаценте: зависимых и непосредственных ранних генов (например, *Fos*, *Jun*, *egr1*, *Bhlhb2*), способствующих апоптозу факторов (например, *Snip3*, *Duspl*, *Ier3*), и генов, модулирующих связывания РНК и трансляцию ДНК (например, *Rbm3*, *Tahap2*, *Lig4*, *Rbm12b*) [56].



Позднее было показано, что многие из этих генов (такие как *Bnip3* и *Fos*) являлись мишенями эпигенетических модификаций [57]. Также недавнее исследование американских ученых показало, что эпигенетические модификации рецепторов глюкокортикостероидов (GR) в ответ на гипоксию плода привели к повышению уязвимости головного мозга к гипоксически-ишемическому поражению у новорожденных крыс [58]. Еще одно исследование, проведенное в Китае, показало, что гестационная прерывистая гипоксия повышала тревожность в сексуально-зависимом поведении потомства крыс, которая была связана с деметилированием ДНК на нескольких конкретных CpG сайтах гена, кодирующего рецептор кортикотропинрилизинг гормона 1-го типа, в гипоталамусе и паравентрикулярном ядре [59]. Эти исследования показывают, что индуцированные гипоксией эпигенетические регуляции нейроэкспрессии генов приводят к неблагоприятным последствиям для развивающегося мозга, включая развитие гипоксически-ишемических поражений.

Среди механизмов в первую очередь рассматривают упоминаемый выше HIF, особенно HIF-1, который является ключевым медиатором транскрипционных ответов, вызванных гипоксией. HIF-1 $\alpha$  связывается с чувствительными элементами гипоксии в промотерных и усиливающих регионах генов-мишеней, способствуя образованию гипоксически индуцируемого фенотипа [60]. Однако, в свою очередь, экспрессия HIF сама может быть предметом эпигенетических регуляций, причем всех механизмов (метилирование/деметилирование ДНК, модификация гистонов и микроРНК), что было доказано целым рядом последних исследований [61, 62, 63, 64, 65]. Но, помимо HIF, имеются и другие факторы, вовлеченные в гипоксическую эпигенетическую регуляцию и формирование чувствительного к гипоксии фенотипа. В частности, это эритропоэтин-3 усиливающий ген – усиление его метилирования ингибирует экспрессию индуцируемого гипоксией гена эритропоэтина [66]. Также установлено, что эпигенетические факторы ДНК-метилтрансфераза и гистон-ацетилтрансфераза снижают экспрессию индуцируемого гипоксией гена *BNIP3* – регулятора апоптоза [67, 68].

Гипоксия, как эпигенетический фактор, влияет не только на формирование фенотипа, чувствительного к гипоксически-ишемическому поражению мозга. Также она влияет и непосредственно на развитие мозга. Известно, что включаемость образования нейронов-предшественников зависит от уровня кислорода в крови [69]. Метилирование ДНК является критическим фактором для дифференциации нейронов-предшественников астроцитов и нейронов [70], особенно на стадии середины беременности, когда гены, кодирующие типичные маркеры астроцитов, гиперметилированы [71]. В 2013 г. опубликованы результаты исследования группы ученых из США, которые изучали изменения метилирования ДНК в первичной культуре гиппокампальных нейронов под кратковременным воздействием гипоксии [72].

Было проанализировано транскриптом и установлено, что из 369 генов с дифференцированной экспрессией 225 регулировались в ответ на гипоксию, вероятно, из-за деметилирования. Многие из этих генов зависят от метилирования ДНК и связаны с развитием нейронов и функций ЦНС. Кроме того, за последние 3 года появились работы, показавшие, что экспрессия микроРНК-210, важная для нейронального развития, регулируется также эпигенетической модификацией в условиях гипоксии [73, 74, 75]. Несмотря на то что во многом детали влияния гипоксии на определение судьбы клеток в развивающемся мозге остаются неясными, сам факт этого влияния несомненен. Открытие эпигенетических влияний гипоксии на формирование нейронов и их связей позволяет объяснить механизмы возникновения обширной группы расстройств, которые сопровождаются признаками задержки психического и моторного развития детей без маркеров прямого гипоксически-ишемического травматического поражения, либо инфекционных и обменно-токсических нарушений. Этот механизм максимально реализуем во II триместре беременности.

Эпигенетические механизмы гипоксии воздействуют также и на ангиогенез. HIF-1 является важным регулятором мозговой васкуляризации [76], причем в эксперименте мутация HIF 1 $\alpha$ -локуса приводила у эмбрионов как к недостаточности нейронального развития, так и к недостаточности васкуляризации мозга [77]. При этом главной мишенью является VEGF – фактор роста эндотелия сосудов. В 2014 г. стало известно, что гипоксия индуцирует и плацентарный фактор роста (PlGF) из семейства VEGF [78]. Установлены эпигенетические механизмы регуляции ангиогенеза: модификации гистона и микроРНК [78, 79]. В связи с этим представляет интерес эксперимент со стереотаксической инъекцией микроРНК-210 в одно полушарие головного мозга мышей [80]. На 4-й неделе в полушарии, куда проводилась инъекция, выявлялся повышенный уровень экспрессии MIR-210, повышенные распространенность эндотелиальных клеток и ангиогенез, а также повышенный уровень нейронов-предшественников в субвентрикулярной зоне. Это исследование демонстрирует, что микроРНК 210 может служить патогенетической мишенью лечения ишемических состояний. Как видно, применительно к эпигенетическим механизмам часто нейрональное развитие регулируется синхронно с ангиогенезом.

Вторым по значению эпигенетическим фактором программирования чувствительного к гипоксии и неврологическим заболеваниям фенотипа является нарушение питания матери в период беременности. Причем это касается как недоедания, так переедания. Как было показано несколькими работами, материнское недоедание во время беременности вызывает мозговые дисфункции, особенно когнитивные и поведенческие дефициты, сопровождающиеся изменениями возбудимости нейронов, а также структурными изменениями в развивающемся и взрослом мозге [81, 82, 83, 84]. В 2010 г. британские ученые показали, что при материнском недоедании воз-

никают эпигенетические изменения в генах гипоталамуса, что ведет к увеличенной экспрессии генов глюкокортикостероидных рецепторов (GR) и проопиомеланокортина (POMC) в мозге внутриутробного ребенка, которые, вероятно, вносят свой вклад в программирование предрасположенности человека к ожирению в результате измененного GR регулирования POMC и нейропептида Y, а также в регуляции приема пищи, расхода энергии и гомеостаза глюкозы [85]. Чуть позже в 2011 г. исследование американских ученых оценило влияние 30% сокращения питательных веществ у матери на ранней стадии созревания плода у бабуинов – был показан целый комплекс структурно-метаболических церебральных нарушений развития: подавление нейротрофических факторов, дисбаланс пролиферации клеток и апоптоза, нарушение созревания глиальных клеток и формирования нейронов, понижающие регуляции гена путей онтологического развития, и связанных с ним генных продуктов, недостаточная регуляция транскрипции катаболизма мозга. Для гинекологов, неонатологов и педиатров должно быть особенно примечательно, что эти изменения не сопровождались ограничением размеров внутриутробного ребенка или выраженным снижением массы тела матери [86]. Также показано, что недостаточность питания матерей может выборочно уменьшать число нейронов в некоторых регионах гиппокампа, например в CA2, CA4 и DG, но не в CA1 и CA3 [87]. Но, помимо эпигенетических механизмов, имеются и прямые механизмы влияния недостаточного питания матери в период беременности на развивающийся мозг ребенка. В частности, в основном вследствие гипопротеинемии, а также дефицита йода, нарушается само созревание структур мозга и нервной ткани [88, 89, 90], что сопровождается нарушением сенсомоторных реакций [91]. В дополнение к общим эффектам недостаточности питания отмечаются и частные: серия работ показала, что дефицит холина во время беременности изменяет нейрогенез и ангиогенез в гиппокампе плода [92, 93, 94].

Не только недостаточное питание, но и переедание беременных имеют негативное воздействие на развивающийся мозг. Пока мало данных об эпигенетических механизмах, но уже было показано, что при высоком содержании жиров в рационе беременных изменяется пролиферация нейронов-предшественников, снижаются апоптоз и дифференцировка нейронов в зубчатой извилине гиппокампа, и, как результат, снижается нейрогенез в нем [95, 96]. На основании изучения микробиоценозов плаценты и амниотических вод в настоящее время формируется научная гипотеза о том, что ряд отклонений в течении беременности и преждевременные роды могут быть рассмотрены с позиций вялотекущего микробного воспаления в полости матки [4]. Таким образом, существует и обратная взаимосвязь – воздействие микробного фактора на самых ранних – антенатальных этапах формирования иммунного ответа и микробиоты может негативно сказываться на здоровье ребенка и течении беременности и родов.

Воздействие никотина на развивающийся мозг во внутриутробном периоде является давно доказанным фактом [97, 98, 99]. В первую очередь резко повышается риск спонтанных абортов, предлежания плаценты, отслойки плаценты, преждевременных родов, мертворождений, внутриутробного ограничения роста, низкой массы тела при рождении, синдрома внезапной смерти младенца [100, 101]. Имеется множество долгосрочных неврологических последствий пренатального воздействия никотина. Эпидемиологические исследования показали высокий риск разнообразных поведенческих нарушений, СДВГ, нарушений памяти и других когнитивных процессов, а также высокий риск наркотической зависимости у детей курящих матерей [97, 102, 103]. Выделяют следующие механизмы пренатального воздействия никотина: дефицит питания беременной (анорексический эффект), нарушение маточно-плацентарного кровообращения (выделение катехоламинов), активация различных подтипов никотиновых рецепторов ацетилхолина в разных участках мозга, ответственных за программирование временных и пространственных функциональных систем, метаболизм нейротрансмиттеров, модуляции нейронной пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза – которые, в конечном счете, вызывают структурно-морфологические и функционально-организационные нарушения в мозге внутриутробного ребенка [97, 98, 99, 101]. В основном рассматривается прямое воздействие никотина на мозг. Экспериментальные исследования, рассматривающие эпигенетические механизмы воздействия никотина, также представлены. Но они появились лишь в последние 2 года, поэтому их пока немного – тем не менее, они демонстрируют возможность никотиновых эпигенетических механизмов нарушения развития мозга [104, 105, 106]. Согласно наиболее масштабному исследованию на младенцах курящих матерей, проведенному норвежскими учеными в 2014 г., установлены эпигенетические изменения (метилирование ДНК) в областях 110 генов, для 10 из которых изменения были подтверждены чуть более ранним исследованием американских ученых, однако не получены данные о связи эпигенетических изменений с патологией нервной системы [107, 108]. Исследователи также отметили, что не совпадают зоны эпигенетических изменений у младенцев от курящих матерей и взрослых курильщиков. В чем ценность открытия эпигенетических механизмов воздействия никотина на развивающийся мозг? Во-первых, для возникновения эпигенетических изменений достаточно небольших экспозиций никотина – соответственно актуально говорить о вреде даже непродолжительного и неинтенсивного курения в период беременности. Во-вторых, эпигенетические влияния никотина на геном в целом ставят вопрос о вреде курения матери для развивающегося мозга ребенка и до беременности, а также о вреде курения отца – такие исследования, видимо, будут проведены в будущем. Особо стоит отметить, что отдельный массив исследований показывает патогенные эффекты именно никотина, а не табачного дыма в целом – и в этом аспекте

электронные сигареты с никотином не могут рассматриваться как здоровая альтернатива традиционным сигаретам. Также анализ практики никотинзамещающей терапии у беременных показывает отсутствие доказательств ее эффективности и безопасности с точки зрения защиты внутриутробного ребенка [97, 98].

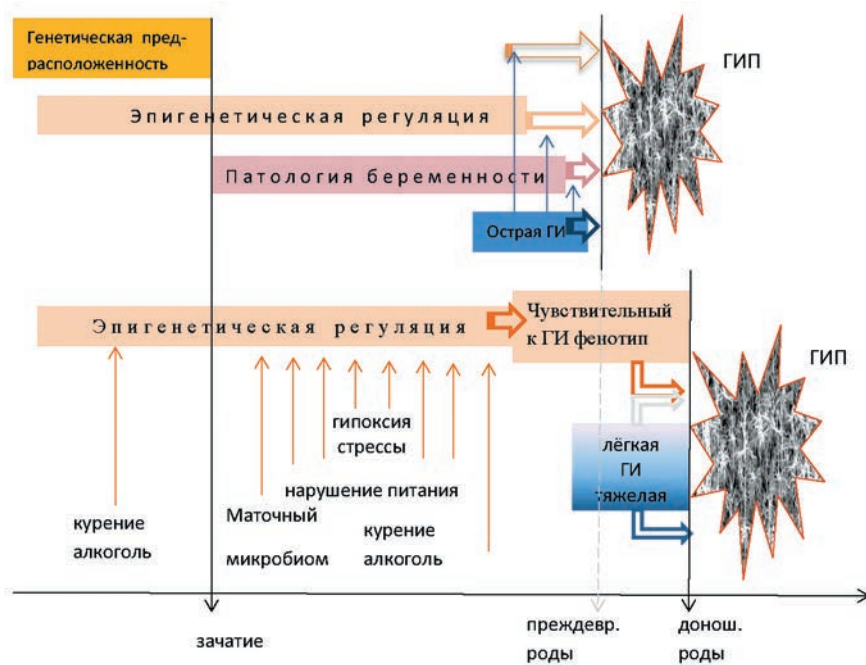
Известно, что прием алкоголя во время беременности является безусловным тератогенным фактором, приводящим к фетоалкогольному синдрому; при этом одной из главных мишеней являются мозг и нервно-психические функции будущего ребенка. Помимо прямого воздействия этанола на мозг, рассматриваются и эпигенетические механизмы, например, посредством низких уровней человеческого альфа-фетопротеина (HAFP), который связывается с инициаторами транскрипционных факторов [109]. Получены клинически значимые эпигенетические изменения (метилирование) фетальной экспозиции алкоголя в экспериментах на животных [110, 111]. Последние исследования показали нарушение метилирования ДНК у младенцев с фетоалкогольным синдромом [112]. В этом отношении представляет большой интерес недавняя работа южнокорейских ученых, которые изучали эпигенетические влияния приема алкоголя до и в момент зачатия у 355 супружеских пар и их новорожденных детей [113]. Результаты показывают, что в период до зачатия потребление алкоголя может привести к эпигенетическим изменениям в конкретном локусе родительских и новорожденных геномов следующим образом: потребление алкоголя в целом снижает уровень метилирования промотерной области гена, кодирующего переносчик дофамина (DAT) у самих родителей, употребление алкоголя матерью в период зачатия снижает уровень метилирования промотерной области гена, кодирующего переносчик серотонина (SERT) у новорожденных, тогда как материнское потребление алкоголя в целом повышает уровень метилирования промотерной области гена, кодирующего метил CpG-связывающий белок 2 (MeCP2) у новорожденных. Что касается отцовского вклада, также совсем недавно опубликован результат эксперимента китайских ученых, который показал, что длительная алкогольная экспозиция у мужских особей (мыши) вызывала эпигенетические изменения (метилирование) у них, которые передавались потомству, и, вероятно, обуславливали развитие у него глухоты [114]. Таким образом, последние исследования демонстрируют возможные механизмы негативного влияния на развивающийся мозг ребенка употребления алкоголя родителями до беременности и в период зачатия.

Важное значение уделяется вкладу глюкокортикостероидов в программирование неврологических заболеваний новорожденных, детей и взрослых – за последнее десятилетие появилось несколько серьезных публикаций на эту тему [49, 115, 118]. Глюкокортикостероиды связываются с их специфическими внутриклеточными рецепторами (глюкокортикостероидного рецептора (ГР) и минералокортикоидного рецептора (МР) соот-

ветственно), действуя в качестве ядерных факторов транскрипции для контроля экспрессии гена-мишени, регуляции клеточной пролиферации, дифференциации, апоптоза и выживаемости [51]. Соответственно, длительная экспозиция глюкокортикостероидов рассматривается в качестве эпигенетического фактора перепрограммирования и формирования патологического фенотипа. Стабильно высокие уровни глюкокортикостероидов у плода могут оказать негативное влияние на созревание нейронов, рост аксонов и дендритов, выживаемость нейронов, нарушать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (НРА) ось, нейромедиаторное равновесие и синаптическую пластичность, которые вносят свой вклад в аномалии нервной системы и повышенную уязвимость головного мозга к заболеваниям в постнатальной жизни [49, 117]. В качестве главного фактора, приводящего к длительной экспозиции высоких доз глюкокортикостероидов у плода, рассматривают материнский стресс и другие психоэмоциональные состояния [118, 119]. В этом контексте, возможно, глюкокортикостероидными механизмами обусловлена установленная связь между материнскими стрессами в период беременности и СДВГ у их детей. Другим фактором является применение глюкокортикостероидов у беременных, особенно их внутриутробное введение при преждевременных родах или для лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников [120]. Основными проявлениями стабильной повышенной концентрации глюкокортикостероидов являются снижение массы тела у внутриутробного ребенка (особенно в III триместре), что далее коррелирует с высокой частотой гипертонии, гиперлипидемии, ожирения, диабета 2-го типа, инсультов и других состояний постнатально во взрослом возрасте [47, 49, 115]. Что касается неврологических последствий пренатальной экспозиции глюкокортикостероидов, особо выделяют повышенную реактивность вследствие нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) оси, что может привести к программированию повышенной чувствительности к стрессовым событиям интра- и постнатально, и сопровождается постоянно повышенными уровнями кортизола или кортикостерола. Также повышенная реактивность НРА оси отмечается в ответ на стресс и проблемы ребенка и взрослого [115].

Таким образом, по последним данным геномы матери и новорожденного вносят свой вклад в развитие перинатальных поражений ЦНС, по крайней мере, гипоксически-ишемических поражений (рис. 1).

Степень генетической детерминации ПП ЦНС неодинакова в различных случаях и может варьироваться в широких пределах. Основным прямым механизмом генетического предопределения ПП ЦНС является недоношенность. Потенциально больший, хоть и недооцененный, масштаб влияния заключается в эпигенетических регуляциях нейроэкспрессии. Все основные этио/патогенетические факторы ГИПП ЦНС: гипоксия, нарушения питания беременной, стрессы, курение, прием алкоголя, наркотиков, недоношенность – помимо прямого воздействия на мозг, обладают способно-



**Рис. 1.** Схема развития гипоксически-ишемических поражений (ГИП) у новорожденных. (Г.А. Каркашадзе, 2016.)

стью вызывать эпигенетические изменения нейроэкспрессии с формированием мозгового фенотипа, чувствительного к перинатальному поражению. Причем эти стрессоры могут действовать в малых экспозициях, кратковременно или длительно, а также в различные периоды беременности, а если говорить о родительских геномах – и до беременности. Это дополняет представление о патогенезе перинатальных поражений ЦНС и дает объяснение тому, каким образом перинатальные поражения ЦНС могут развиваться у матерей с внешне благополучным течением беременности и отсутствием очевидных прямых повреждающих факторов, а также, почему в некоторых случаях клиника повреждения не соответствует силе и длительности повреждающего фактора. Безусловно, дальнейшие исследования детализируют генетические влияния на ПП ЦНС и уточняют их механизмы и клинические корреляции. Но уже сейчас новые представления заставляют менять и подходы к профилактике перинатальных поражений ЦНС. В частности, следует добиваться полноценного питания беременной, даже если массо-ростовые показатели беременной и внутриутробного ребенка не изменены. Необходимо пересматривать недооцениваемую роль стресса беременной, а также состояние стресс-реагирования у беременной вообще. Очевидно, что в ограниченных условиях фармакокоррекции на первый

план следует выводить психотерапевтические и психологические техники профилактики и устранения стресса беременной. Курение, алкоголь, наркотики представляют опасность для плода не только в период беременности, но и до нее, и не только применительно к потенциальным матерям, но и к отцам. Поэтому профилактика перинатальных поражений ЦНС расширяется за пределы зачатия и беременности, прибавляясь адресатами в лице всего молодого поколения, а также новыми проводниками – участковыми педиатрами, терапевтами и учителями.

## Литература

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации как фактор национальной безопасности. Пути решения существующих проблем. Справочник педиатра. 2006. Т. 3. С. 9–14.
2. Баранов А.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Онтогенез нейрокогнитивного развития детей и подростков. Вестник российской академии медицинских наук. 2012. № 8. С. 26–33.
3. Современные медико-социальные проблемы неонатологии. Под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. М.: ПедиатрЪ, 2015. С. 225–301.
4. Руководство по педиатрии. Неонатология. Под редакцией Г.В. Яцык, Г.А. Самсыгиной. М.: Династия, 2006. 464 с.
5. Birney E., Soranzo N. Human genomics: The end of the start for population sequencing. Nature. 2015 Oct. 1. V. 526 (7571). P. 52–53.
6. Lodato M.A., Woodworth M.B., Lee S., Evrony G.D., Mehta B.K., Karger A., Lee S., Chittenden T.W., D'Gama A.M., Cai X., Luquette L.J., Lee E., Park P.J., Walsh C.A. Somatic mutation in single human neurons tracks developmental and transcriptional history. Science. 2015. V. 350 (6256).
7. Faraone S.V. Advances in the genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2014 Oct. 15. V. 76 (8). P. 599–600.
8. Hoogman M., Guadalupe T., Zwiers M.P., Klarenbeek P., Francks C., Fisher S.E. Assessing the effects of common variation in the FOXP2 gene on human brain structure. Front Hum. Neurosci. 2014 Jul. 1. V. 8. P. 473.
9. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., Marchini J.L., McCarthy S., McVean G.A., Abecasis G.R. A global reference for human genetic variation. Nature. 2015 Oct. 1. V. 526 (7571). P. 68–74.
10. Arttu Jolma, Teemu Kivioja, Jarkko Toivonen, Lu Cheng, Gonghong Wei, Martin Enge et al. Multiplexed massively parallel SELEX for characterization of human transcription factor binding specificities. Genome Res. 2010 Jun. V. 20 (6). P. 861–873.
11. Davies G., Armstrong N., Bis J.C., Bressler J., Chouraki V., Giddaluru S., Hofer E. et al. Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N = 53949). Mol. Psychiatry. 2015 Feb. 3.
12. Thompson P.M. et al., ENIGMA Consortium. ENIGMA and the individual: Predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide. Neuroimage. 2015 Dec. 4. pii: S1053-8119(15)01081-2.



13. Krapohl E., Rimfeld K., Shakeshaft N.G., Trzaskowski M., McMillan A., Pingault J.B., Asbury K., Harlaar N., Kovas Y., Dale P.S., Plomin R. The high heritability of educational achievement reflects many genetically influenced traits, not just intelligence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014 Oct. 21. V. 111 (42). P. 15273–15278.
14. Beavera K.M., Schwartz J.A., Mohammed Said Al-Ghamdib, Ahmed Nezar Kobeisyb, Curtis S. Dunkeld, Dimitri van der Lindene. A closer look at the role of parenting-related influences on verbal intelligence over the life course: Results from an adoption-based research design. *Intelligence*. September–October 2014. V. 46. P. 179–187.
15. Biggio J.R.I., Anderson S. Spontaneous Preterm Birth in Multiples. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015 Sep. V. 58 (3). P. 654–667.
16. Parets S.E., Knight A.K., Smith A.K. Insights into genetic susceptibility in the etiology of spontaneous preterm birth. *Appl. Clin. Genet.* 2015. V. 8. P. 283–290.
17. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008. V. 371 (9606). P. 75–84.
18. Ward K., Argyle V., Meade M., Nelson L. The heritability of preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* 2005. V. 106 (6). P. 1235–1239.
19. Haataja R., Karjalainen M.K., Luukkonen A., et al. Mapping a new spontaneous preterm birth susceptibility gene, IGF1R, using linkage, haplotype sharing, and association analysis. *PLoS Genet.* 2011. V. 7 (2). P. e1001293.
20. Treloar S.A., Macones G.A., Mitchell L.E., Martin N.G. Genetic influences on premature parturition in an Australian twin sample. *Twin Res.* 2000. V. 3 (2). P. 80–82.
21. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics TACoO, Gynecologists Practice bulletin no 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet. Gynecol.* 2012. V. 120 (4). P. 964–973.
22. Wu W., Witherspoon D.J., Fraser A., et al. The heritability of gestational age in a two-million member cohort: implications for spontaneous preterm birth. *Hum. Genet.* 2015. V. 134 (7). P. 803–808.
23. Wilcox A.J., Skjaerven R., Lie R.T. Familial patterns of preterm delivery: maternal and fetal contributions. *Am. J. Epidemiol.* 2008. V. 167 (4). P. 474–479.
24. Plunkett J., Feitosa M.F., Trusgnich M., et al. Mother's genome or maternally-inherited genes acting in the fetus influence gestational age in familial preterm birth. *Hum. Hered.* 2009. V. 68 (3). P. 209–219.
25. Romero R., Velez Edwards D.R., Kusanovic J.P., et al. Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. V. 202 (5). P. 431.e431–e434.
26. Romero R., Friel L.A., Velez Edwards D.R., et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. V. 203 (4). P. 361.
27. Wolf J., Rose-John S., Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014. V. 70 (1). P. 11–20.
28. Gigante B., Strawbridge R.J., Velasquez I.M., et al. Analysis of the role of interleukin 6 receptor haplotypes in the regulation of circulating levels of inflammatory biomarkers and risk of coronary heart disease. *PloS One*. 2015. V. 10 (3). P. e0119980.
29. Romero R., Velez Edwards D.R., Kusanovic J.P., et al. Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2010. V. 202 (5). P. 431.e431–e434.

30. Dolan S.M., Hollegaard M.V., Merialdi M., et al. Synopsis of preterm birth genetic association studies: the preterm birth genetics knowledge base (PTBGene) Public Health Genomics. 2010. V. 13(7-8). P. 514–523.
31. Pereza N., Pleša I., Peterlin A., Jan Ž., Tul N., Kapović M., Ostojić S., Peterlin B. *Dis Markers*. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinases 1 and 9 genes in women with spontaneous preterm birth. 2014. V. 2014. P. 171036.
32. Wang Y., Zhang X.A., Yang X., Wu Z.H., Feng Z.C. A MCP-1 promoter polymorphism at G-2518A is associated with spontaneous preterm birth. *Mol. Genet. Genomics*. 2015 Feb. V. 290 (1). P. 289–296.
33. Karjalainen M.K.I., Huusko J.M., Ulvila J., Sotkasiira J., Luukkonen A., Teramo K., Plunkett J., Anttila V., Palotie A., Haataja R., Muglia L.J., Hallman M. A potential novel spontaneous preterm birth gene, AR, identified by linkage and association analysis of X chromosomal markers. *PLoS One*. 2012. V. 7 (12). P. e51378.
34. Zhang H., Baldwin D.A., Bukowski R.K., Parry S., Xu Y., Song C., Andrews W.W., Saade G.R., Esplin M.S., Sadovsky Y., Reddy U.M., Ileki J., Varner M., Biggio J.R., Jr. Eunice Kennedy Shriver. A genome-wide association study of early spontaneous preterm delivery. *Genet. Epidemiol.* 2015 Mar. V. 39 (3). P. 217–226.
35. Uzun A., Dewan A.T., Istrail S., Padbury J.F. Pathway-based genetic analysis of preterm birth. *Genomics*. 2013. V. 101 (3). P. 163–170.
36. Manuck T.A., Lai Y., Meis P.J., et al. Admixture mapping to identify spontaneous preterm birth susceptibility loci in African Americans. *Obstet. Gynecol.* 2011. V. 117 (5). P. 1078–1084.
37. Wu Easc W., Manuck T.A., Esplin M.S., Varner M.W., Jorde L.B. A Genome-Wide Association Study of spontaneous preterm birth in a European population. *F1000Research*. 2013. V. 2. P. 255.
38. Haataja R., Karjalainen M.K., Luukkonen A., et al. Mapping a new spontaneous preterm birth susceptibility gene, IGF1R, using linkage, haplotype sharing, and association analysis. *PLoS Genet.* 2011. V. 7 (2). P. e1001293.
39. Karjalainen M.K., Huusko J.M., Ulvila J., et al. A potential novel spontaneous preterm birth gene, AR, identified by linkage and association analysis of X chromosomal markers. *PloS One*. 2012. V. 7 (12). P. e51378.
40. Menon R., Conneely K.N., Smith A.K. DNA methylation: an epigenetic risk factor in preterm birth. *Reprod. Sci.* 2012 Jan. V. 19 (1). P. 6–13.
41. Yao Y., Robinson A.M., Zucchi F.C., et al. Ancestral exposure to stress epigenetically programs preterm birth risk and adverse maternal and newborn outcomes. *BMC Med.* 2014. V. 12. P. 121.
42. Parets S.E., Conneely K.N., Kilaru V., Menon R., Smith A.K. DNA methylation provides insight into intergenerational risk for preterm birth in African Americans. *Epigenetics*. 2015. V. 10 (9). P. 784–792.
43. DiGiulio D.B. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. V. 17 (1). P. 2–11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001
44. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013. V. 3. P. 58. doi: 10.3389/fcimb.2013.00058)
45. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome Matthew S. Payne\* and Sara Bayatibojakhi published: 27 November 2014 doi: 10.3389/fimmu.2014.00595
46. Ma Q., Zhang L. Epigenetic programming of hypoxic-ischemic encephalopathy in response to fetal hypoxia. *Prog. Neurobiol.* 2015 Jan. V. 124. P. 28–48.

47. *Barker D.J., Osmond C.* Low birth weight and hypertension. *BMJ.* 1988 Jul. 9. V. 297 (6641). P. 134–135.
48. *Hales C.N., Barker D.J.* The thrifty phenotype hypothesis. *Br. Med. Bull.* 2001. V. 60. P. 5–20.
49. *Harris A., Seckl J.* Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm. Behav.* 2011. V. 59. P. 279–289.
50. *Kim D.R.I., Bale T.L., Epperson C.N.* Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr. Psychiatry Rep.* 2015 Feb. V. 17 (2). P. 5.
51. *Yong Li, Pablo Gonzalez, Lubo Zhanga.* Fetal Stress and Programming of Hypoxic/Ischemic-Sensitive Phenotype in the Neonatal Brain: Mechanisms and Possible Interventions. *Prog. Neurobiol.* 2012 Aug. V. 98(2). P. 145–165.
52. *Vazquez-Valls E., Flores-Soto M.E., Chaparro-Huerta V., Torres-Mendoza B.M., Gudino-Cabrera G., Rivera-Cervantes M.C., Pallas M., Camins A., Armendariz-Borunda J., Beas-Zarate C.* HIF-1 $\alpha$  expression in the hippocampus and peripheral macrophages after glutamate-induced excitotoxicity. *J. Neuroimmunol.* 2011. V. 238. P. 12–18.
53. *Wood I.S., de Heredia F.P., Wang B., Trayhurn P.* Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc. Nutr. Soc.* 2009. V. 68. P. 370–377.
54. *Milosevic J., Maisel M., Wegner F., Leuchtenberger J., Wenger R.H., Gerlach M., Storch A., Schwarz J.* Lack of hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  impairs midbrain neural precursor cells involving vascular endothelial growth factor signaling. *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 412–421.
55. *Li Y., Gonzalez P., Zhang L.* Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: mechanisms and possible interventions. *Prog. Neurobiol.* 2012 Aug. V. 98(2). P. 145–165.
56. *Trollmann R., Rehrauer H., Schneider C., Krischke G., Huemmler N., Keller S., Rascher W., Gassmann M.* Late-gestational systemic hypoxia leads to a similar early gene response in mouse placenta and developing brain. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. V. 299. P. R1489–1499.
57. *Dyrvig M., Hansen H.H., Christiansen S.H., Woldbye D.P., Mikkelsen J.D., Lichota J.* Epigenetic regulation of Arc and c-Fos in the hippocampus after acute electroconvulsive stimulation in the rat. *Brain research bulletin.* 2012. V. 88. P. 507–513.
58. *Gonzalez-Rodriguez P.J., Xiong F., Li Y., Zhou J., Zhang L.* Fetal hypoxia increases vulnerability of hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: Role of glucocorticoid receptors. *Neurobiology of disease.* 2014. V. 65. P. 172–179.
59. *Wang X., Meng F.S., Liu Z.Y., Fan J.M., Hao K., Chen X.Q., Du J.Z.* Gestational hypoxia induces sex-differential methylation of Crhr1 linked to anxiety-like behavior. *Mol. Neurobiol.* 2013b. V. 48. P. 544–555.
60. *Watson J.A., Watson C.J., McCann A., Baugh J.* Epigenetics, the epicenter of the hypoxic response. *Epigenetics: official journal of the DNA Methylation Society.* 2010. V. 5. P. 293–296.
61. *Koslowski M., Luxemburger U., Tureci O., Sahin U.* Tumor-associated CpG demethylation augments hypoxia-induced effects by positive autoregulation of HIF-1 $\alpha$ . *Oncogene.* 2011. V. 30. P. 876–882.
62. *Kenneth N.S., Mudie S., van Uden P., Rocha S.* SWI/SNF regulates the cellular response to hypoxia. *The Journal of biological chemistry.* 2009. V. 284. P. 4123–4131.
63. *Crosby M.E., Kulshreshtha R., Ivan M., Glazer P.M.* MicroRNA regulation of DNA repair gene expression in hypoxic stress. *Cancer research.* 2009. V. 69. P. 1221–1229.

64. *Garcia-Bonilla L., Benakis C., Moore J., Iadecola C., Anrather J.* Immune mechanisms in cerebral ischemic tolerance. *Frontiers in neuroscience*. 2014. V. 8. P. 44.
65. *Wang H., Flach H., Onizawa M., Wei L., McManus M.T., Weiss A.* Negative regulation of Hif1 $\alpha$  expression and TH17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210. *Nature immunology*. 2014. V. 15. P. 393–401.
66. *Wenger R.H., Kvietikova I., Rolfs A., Camenisch G., Gassmann M.* Oxygen-regulated erythropoietin gene expression is dependent on a CpG methylation-free hypoxia-inducible factor-1 DNA-binding site. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1998. V. 253. P. 771–777.
67. *Ishida M., Sunamura M., Furukawa T., Akada M., Fujimura H., Shibuya E., Egawa S., Unno M., Horii A.* Elucidation of the relationship of BNIP3 expression to gemcitabine chemosensitivity and prognosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007. V. 13. P. 4593–4597.
68. *Bacon A.L., Fox S., Turley H., Harris A.L.* Selective silencing of the hypoxia-inducible factor 1 target gene BNIP3 by histone deacetylation and methylation in colorectal cancer. *Oncogene*. 2007. V. 26. P. 132–141.
69. *Mutoh T., Sanosaka T., Ito K., Nakashima K.* Oxygen levels epigenetically regulate fate switching of neural precursor cells via hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ -notch signal interaction in the developing brain. *Stem Cells*. 2012 Mar. V. 30 (3). P. 561–569.
70. *Namihira M., Kohyama J., Semi K., Sanosaka T., Deneen B., Taga T., Nakashima K.* Committed neuronal precursors confer astrocytic potential on residual neural precursor cells. *Dev. Cell*. 2009 Feb. V. 16 (2). P. 245–255.
71. *Fan G., Martinowich K., Chin M.H., He F., Fouse S.D., Hutnick L., Hattori D., Ge W., Shen Y., Wu H., ten Hoeve J., Shuai K., Sun Y.E.* DNA methylation controls the timing of astroglialogenesis through regulation of JAK-STAT signaling. *Development*. 2005 Aug. V. 132 (15). P. 3345–3356.
72. *Hartley I., Elkhoury F.F., Heon Shin J., Xie B., Gu X., Gao Y., Zhou D., Haddad G.G.* Long-lasting changes in DNA methylation following short-term hypoxic exposure in primary hippocampal neuronal cultures. *PloS one*. 2013. V. 8. P. e77859.
73. *Xiong L., Wang F., Huang X., Liu Z.H., Zhao T., Wu L.Y., Wu K., Ding X., Liu S., Wu Y., Zhao Y., Zhu L.L., Fan M.* DNA demethylation regulates the expression of miR-210 in neural progenitor cells subjected to hypoxia. *The FEBS journal*. 2012. V. 279. P. 4318–4326.
74. *Chio C.C., Lin J.W., Cheng H.A., Chiu W.T., Wang Y.H., Wang J.J., Hsing C.H., Chen R.M.* MicroRNA-210 targets antiapoptotic Bcl-2 expression and mediates hypoxia-induced apoptosis of neuroblastoma cells. *Arch Toxicol*. 2013 Mar. V. 87 (3). P. 459–468.
75. *Zeng L., He X., Wang Y., Tang Y., Zheng C., Cai H., Liu J., Wang Y., Fu Y., Yang G.Y.* MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain. *Gene therapy*. 2014. V. 21. P. 37–43.
76. *Manalo D.J., Rowan A., Lavoie T., Natarajan L., Kelly B.D., Ye S.Q., Garcia J.G., Semenza G.L.* Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood*. 2005 Jan 15. V. 105 (2). P. 659–669.
77. *Ryan H.E., Lo J., Johnson R.S.* HIF-1  $\alpha$  is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J*. 1998 Jun 1. V. 17 (11). P. 3005–3015.
78. *Tudisco L., Della Ragione F., Tarallo V., Apicella I., D'Esposito M., Matarazzo M.R., De Falco S.* Epigenetic control of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ -dependent expression of placental growth factor in hypoxic conditions. *Epigenetics*. 2014 Apr. V. 9 (4). P. 600–610.
79. *Chan Y.C., Banerjee J., Choi S.Y., Sen C.K.* miR-210: the master hypoxamir. *Microcirculation*. 2012 Apr. V. 19 (3). P. 215–223.

80. Zeng L., He X., Wang Y., Tang Y., Zheng C., Cai H., Liu J., Wang Y., Fu Y., Yang G.Y. MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain. *Gene Ther.* 2014 Jan. V. 21 (1). P. 37–43.
81. Grantham-McGregor S., Baker-Henningham H. Review of the evidence linking protein and energy to mental development. *Public Health Nutr.* 2005 Oct. V. 8 (7A). P. 1191–1201.
82. Morley R., Lucas A. *Br Med Bull.* Nutrition and cognitive development. 1997 Jan. V. 53 (1). P. 123–134.
83. Effects on brain development leading to cognitive impairment: a worldwide epidemic. Olness K. J. *Dev. Behav. Pediatr.* 2003 Apr. V. 24 (2). P. 120–130.
84. Walker S.P., Wachs T.D., Gardner J.M., Lozoff B., Wasserman G.A., Pollitt E., Carter J.A. International Child Development Steering Group. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet.* 2007 Jan 13. V. 369 (9556). P. 145–157.
85. Stevens A., Begum G., Cook A., Connor K., Rumball C., Oliver M., Challis J., Bloomfield F., White A. Epigenetic changes in the hypothalamic proopiomelanocortin and glucocorticoid receptor genes in the ovine fetus after periconceptional undernutrition. *Endocrinology.* 2010 Aug. V. 151 (8). P. 3652–3664.
86. Antonow-Schlorke I., Schwab M., Cox L.A., Li C., Stuchlik K., Witte O.W., Nathanielsz P.W., McDonald T.J. Vulnerability of the fetal primate brain to moderate reduction in maternal global nutrient availability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011 Feb 15. V. 108 (7). P. 3011.
87. Florian M.L., Nunes M.L. Effects of intra-uterine and early extrauterine malnutrition on seizure threshold and hippocampal morphometry of pup rats. *Nutr. Neurosci.* 2010 Dec. V. 13 (6). P. 265–273.
88. Torres N., Bautista C.J., Tovar A.R., Ordáz G., Rodríguez-Cruz M., Ortiz V., Granados O., Nathanielsz P.W., Larrea F., Zambrano E. Protein restriction during pregnancy affects maternal liver lipid metabolism and fetal brain lipid composition in the rat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010 Feb. V. 298 (2). P. E270–E277.
89. Ranade S.C., Sarfaraz Nawaz M., Kumar Rambitla P., Rose A.J., Gressens P., Mani S. Early protein malnutrition disrupts cerebellar development and impairs motor coordination. *Br. J. Nutr.* 2012 Apr. V. 107 (8). P. 1167–1175.
90. Melse-Boonstra A., Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb. V. 24 (1). P. 29–38.
91. Sanches E.F., Arteni N.S., Spindler C., Moysés F., Siqueira I.R., Perry M.L., Netto C.A. *Brain Res.* Effects of pre- and postnatal protein malnutrition in hypoxic-ischemic rats. 2012 Feb 15. V. 1438. P. 85–92.
92. Albright C.D., da Costa K.A., Craciunescu C.N., Klem E., Mar M.H., Zeisel S.H. Regulation of choline deficiency apoptosis by epidermal growth factor in CWSV-1 rat hepatocytes. *Cell. Physiol. Biochem.* 2005. V. 15 (1-4). P. 59–68.
93. Craciunescu C.N., Albright C.D., Mar M.H., Song J., Zeisel S.H. Choline availability during embryonic development alters progenitor cell mitosis in developing mouse hippocampus. *J. Nutr.* 2003 Nov. V. 133 (11). P. 3614–3618.
94. Mehedint M.G., Craciunescu C.N., Zeisel S.H. Maternal dietary choline deficiency alters angiogenesis in fetal mouse hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010 Jul 20. V. 107 (29). P. 12834–12839.
95. Niculescu M.D., Lupu D.S. High fat diet-induced maternal obesity alters fetal hippocampal development. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2009 Nov. V. 27 (7). P. 627–633.

96. *Tozuka Y., Wada E., Wada K.* Diet-induced obesity in female mice leads to peroxidized lipid accumulations and impairment of hippocampal neurogenesis during the early life of their offspring. *FASEB J.* 2009 Jun. V. 23 (6). P. 1920–1934.
97. *Wickström R.* Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2007 Sep. V. 5 (3). P. 213–222.
98. *Pauly J.R., Slotkin T.A.* Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. *Acta Paediatr.* 2008 Oct. V. 97 (10). P. 1331–1337.
99. *Dwyer J.B., McQuown S.C., Leslie F.M.* The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther.* 2009 May. V. 122 (2). P. 125–139.
100. *Archer T.* Effects of exogenous agents on brain development: stress, abuse and therapeutic compounds. *CNS Neurosci. Ther.* 2011 Oct. V. 17 (5). P. 470–489.
101. *Bruin J.E., Gerstein H.C., Holloway A.C.* Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol. Sci.* 2010 Aug. V. 116 (2). P. 364–374.
102. *Eppolito A.K., Smith R.F.* Long-term behavioral and developmental consequences of pre- and perinatal nicotine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006 Dec. V. 85 (4). P. 835–841.
103. *Ernst M., Moolchan E.T., Robinson M.L.* Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2001 Jun; 40(6):630–641.
104. *Suter M.A., Abramovici A.R., Griffin E., Branch D.W., Lane R.H., Mastrobattista J., Rehan V.K., Aagaard K.* In utero nicotine exposure epigenetically alters fetal chromatin structure and differentially regulates transcription of the glucocorticoid receptor in a rat model. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2015 Jul. V. 103 (7). P. 583–588.
105. *Chhabra D., Sharma S., Kho A.T., Gaedigk R., Vyhldal C.A., Leeder J.S., Morrow J., Carey V.J., Weiss S.T., Tantisira K.G., DeMeo D.L.* Fetal lung and placental methylation is associated with in utero nicotine exposure. *Epigenetics.* 2014 Nov. V. 9 (11). P. 1473–1484.
106. *Paquette A.G., Lesseur C., Armstrong D.A., Koestler D.C., Appleton A.A., Lester B.M., Marsit C.J.* Placental HTR2A methylation is associated with infant neurobehavioral outcomes. *Epigenetics.* 2013 Aug. V. 8 (8). P. 796–801.
107. *Markunas C.A., Xu Z., Harlid S., Wade P.A., Lie R.T., Taylor J.A., Wilcox A.J.* Identification of DNA methylation changes in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 2014 Oct. V. 122 (10). P. 1147–1153.
108. *Joubert B.R., Håberg S.E., Nilsen R.M., Wang X., Vollset S.E., Murphy S.K., Huang Z., Hoyo C., Midtun O., Cupul-Uicab L.A., Ueland P.M., Wu M.C., Nystad W., Bell D.A., Peddada S.D., London S.J.* 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 2012 Oct. V. 120 (10). P. 1425–1431.
109. *King C.R.* A novel embryological theory of autism causation involving endogenous biochemicals capable of initiating cellular gene transcription: a possible link between twelve autism risk factors and the autism 'epidemic'. *Med. Hypotheses.* 2011 May. V. 76 (5). P. 653–660.
110. *Ngai Y.F., Sulistyoningrum D.C., O'Neill R., Innis S.M., Weinberg J., Devlin A.M.* Prenatal alcohol exposure alters methyl metabolism and programs serotonin transporter and glucocorticoid receptor expression in brain. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015 Sep. V. 309 (5). P. R613–R622.
111. *Nagre N.N., Subbanna S., Shivakumar M., Psychoyos D., Basavarajappa B.S.* CB1-receptor knockout neonatal mice are protected against ethanol-induced impairments

- of DNMT1, DNMT3A, and DNA methylation. *J. Neurochem.* 2015 Feb. V. 132 (4). P. 429–442.
112. *Laufer B.I., Kapalanga J., Castellani C.A., Diehl E.J., Yan L., Singh S.M.* Associative DNA methylation changes in children with prenatal alcohol exposure. *Epigenomics.* 2015 Dec. V. 7 (8). P. 1259–1274.
113. *Lee B.Y., Park S.Y., Ryu H.M., Shin C.Y., Ko K.N., Han J.Y., Koren G., Cho Y.H.* Changes in the methylation status of DAT, SERT, and MeCP2 gene promoters in the blood cell in families exposed to alcohol during the periconceptional period. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015 Feb. V. 39 (2). P. 239–250.
114. *Liang F., Diao L., Jiang N., Zhang J., Wang H.J., Zhou W.H., Huang G.Y., Ma D.* Chronic exposure to ethanol in male mice may be associated with hearing loss in offspring. *Asian. J. Androl.* 2015 Nov–Dec. V. 17(6). P. 985–990.
115. *Cottrell E.C., Seckl J.R.* Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 19.
116. *Seckl J.R., Meaney M.J.* Glucocorticoid programming. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004 Dec. V. 1032. P. 63–84.
117. *Weinstock M.* The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008 Aug. V. 32 (6). P. 1073–1086.
118. *Mairesse J., Lesage J., Breton C., Bréant B., Hahn T., Darnaudéry M., Dickson S.L., Seckl J., Blondeau B., Vieau D., Maccari S., Viltart O.* Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007 Jun. V. 292 (6). P. E1526–E1533.
119. *Meaney M.J., Szyf M.* Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci.* 2005 Sep. V. 28(9). P. 456–463.
120. *Whitelaw A., Thoresen M.* Antenatal steroids and the developing brain. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2000 Sep. V. 83 (2). P. F154–F157.

## **Глава 2. Гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга у новорожденных: современные данные**

**Г. А. Каркашадзе, А. В. Аникин, Е. П. Зими́на, М. В. Захарян,  
О. И. Маслова, Г. В. Яцык, Х. М. Каримова**

**Н**есмотря на расширение представлений о вкладе генетической составляющей, по-прежнему большое внимание уделяется изучению прямых патофизиологических механизмов гипоксически-ишемических поражений (ГИП) головного мозга у новорожденных. Напомним, что эти состояния возникают вследствие воздействия гипоксически-ишемического события пренатально, интранатально или в послеродовой период. Традиционно основные лечебные тактики в острый период гипоксически-ишемических перинатальных поражений ГМ (ГИППГМ) заключаются в медикаментозном поддержании сердечно-легочных функций и противосудорожной защите [1]. Последние достижения в изучении патофизиологических механизмов непосредственно ГИП дают опору для поиска и внедрения новых лечебных технологий. У доношенных детей основным прямым механизмом ГИП является внутриутробная асфиксия, вызванная проблемами кровообращения, в том числе в области плацентарных артерий, отслойкой плаценты или воспалительным процессом. За этим следуют снижение объема кислорода и углекислого газа в крови, и тяжелый лактацидоз. Снижение сердечного выброса в условиях гипоксии называется гипоксией-ишемией (ГИ). Если гипоксия-ишемия достаточно выражена, то в течение 12–36 ч приводит к поражению головного мозга [2].

Клинические и экспериментальные исследования показывают, что ГИП развивается через две фазы: первичную и вторичную энергетическую недостаточность [3, 4, 5, 6]. Первичная недостаточность энергии происходит в результате первоначального сокращения мозгового кровообращения. Ухудшение мозгового кровотока приводит к уменьшению уровня кислорода и глюкозы, что приводит к снижению уровня АТФ и повышению образования лактата. Низкие уровни АТФ влекут за собой отказ



многих из механизмов, которые поддерживают целостность клеток, в частности Na/K насосов, и предотвращают проникновение в нейроны кальция. Неэффективность Na/K насосов приводит к чрезмерному притоку натрия и массивной деполяризации нейронов. Это в свою очередь приводит к высвобождению глутамата. Глутамат связывается с рецепторами глутамата, которые ведут к дополнительному притоку внутриклеточного кальция и натрия. Увеличение внутриклеточного кальция имеет значительные пагубные последствия (в том числе через увеличение образования оксида азота и повреждение митохондрий), ведущие к отеку мозга, ишемии, повреждению микрососудов с развитием некроза и/или апоптоза. Большинство эффектов первичной энергетической недостаточности приводит к некрозу. Некроз происходит в условиях очень тяжелой гипоксии и ишемии. При разрыве нейронов благодаря дополнительному вкладу воспаления происходит высвобождение содержимого погибших нейронов. Медиаторы воспаления микроглии могут повредить белое вещество и привести к образованию рубцовой ткани [7]. Если ГИ недостаточно тяжелая, нейроны могут восстановиться или может активироваться апоптоз – запрограммированная клеточная гибель. Апоптоз вызывает клеточную усадку при сохранении клеточных мембран без какого-либо воспаления. Некроз и апоптоз являются основой дальнейших функциональных нарушений мозга. Преобладание одного из этих механизмов, или их сочетание обуславливает тяжесть поражения мозга и восстановительный потенциал.

Высокая степень первичной энергетической недостаточности способствует дальнейшему повреждению за счет второй фазы – вторичной энергетической недостаточности [3, 4, 5, 6]. Между этими фазами есть короткий период восстановления кровотока, который называется латентным периодом и характеризуется нормальным церебральным метаболизмом. Предполагается, что латентный период варьирует в зависимости от степени тяжести ГИП – чем тяжелее ГИ, тем короче латентный период. На данный момент нет консолидированных представлений о том, когда заканчивается фаза первичной энергетической недостаточности, следующий за ней латентный период и соответственно, когда начинается фаза вторичной энергетической недостаточности. В самом современном обзоре предполагается начало латентной фазы через 30–60 мин после поражения [6]. Считается, что латентный период считается оптимальным для терапевтических вмешательств [8]. Больше данных о фазе вторичной недостаточности, которая продолжается с 6 до 24 [9] – 48 [10] ч от момента поражения. Вторая фаза энергетической недостаточности сопровождается повреждающим эффектом гиперпродукции возбуждающих нейротрансмиттеров и свободных радикалов, а также истощением запасов фосфатов, но, в отличие от первой фазы, не зависит от ацидоза. Экспериментальное и клиническое исследования продемонстрировали ухудшение мозгового окислительного метаболизма через 6–24 ч после ГИ, несмотря на адекватную оксигенацию и кровооб-

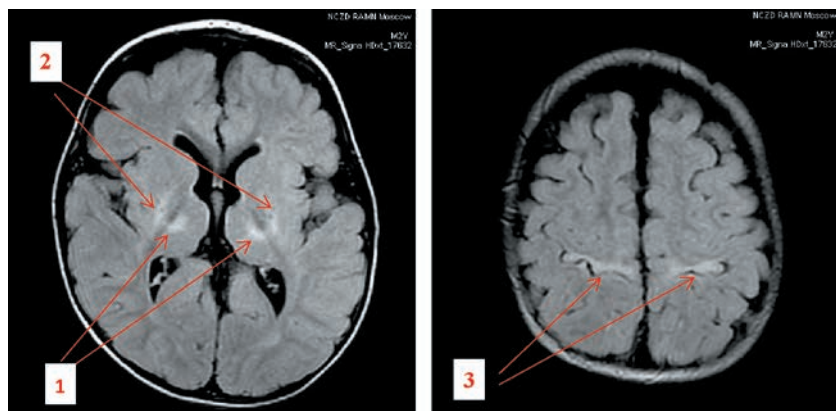
ращение [9, 10]. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии было показано, что это сопровождается падением фосфокреатина (участвует в переносе фосфата от АДФ к АТФ) и нуклеозидтрифосфата (основа АТФ) и одновременным увеличением неорганических фосфатов [9, 11]. Соотношения фосфокреатин/неорганические фосфаты и нуклеозидтрифосфат/общие подвижные фосфаты могут использоваться в качестве прогностических факторов смертности и тяжести психоневрологических исходов [11]. Вторичная энергетическая недостаточность приводит к вторичному цитотоксическому отеку, накоплению цитокинов и митохондриальной недостаточности. Митохондриальная недостаточность является ключевым шагом на пути к задержке гибели клеток. А степень трофической поддержки влияет на ангиогенез и нейрогенез во время фазы восстановления после ГИ [6].

В последних работах рассматривается и третья фаза ГИП (*tertiary brain injury*) с ссылками на доказательство того, что активные патологические процессы происходят в течение недель, месяцев и лет после гипоксического-ишемического инсульта [5, 6, 12]. Действительно, сохраняющийся церебральный лактат–алкалоз наблюдается в течение первого года после рождения у младенцев с неблагоприятными нервно-психическими исходами [13]. Механизмы этого повреждения связывают с глиозом, активацией рецептора стойкого воспаления и эпигенетическими изменениями.

С целью более детальной проработки терапевтических мишеней ученые выделяют и концентрируются на отдельных звеньях представленного выше механизма: некрозе и апоптозе, глутаматной эксайтотоксичности, окислительном стрессе, воспалении, ангиогенезе и нейрогенезе [1, 5].

Главным драматическим результатом молекулярных каскадов энергетической недостаточности является развитие нейрональных некрозов в чувствительных зонах мозга – так называемый селективный некроз. В селективный некроз вовлекаются в первую очередь скорлупа, таламус и перироландическая область коры (рис. 2) [14]. Начинаются некротические изменения через несколько часов после воздействия ГИ в области скорлупы и таламуса и в течение 3–4 дней прогрессируют с вовлечением других зон мозга [15]. Анатомические изменения сопровождаются увеличением лактата и снижением N-ацетил-аспартата [16].

Экспериментальные данные показывают, что есть «окна возможностей», о чем свидетельствует вариативность выживания нейронов в период от нескольких дней до нескольких недель после ГИ [17, 18]. Поэтому новые методы и лечебные подходы именно в этот период должны быть предложены для предотвращения некроза, одним из таких новых методов является гипотермия [19, 20, 21]. Экспериментальные исследования привели к новому пониманию нейронального некроза. Было показано, что на первом этапе быстрое истощение аденозин-трифосфата (АТФ) выводит из строя Na/K-насос, происходят деполяризация клетки, их набухание и накопление в цитоплазме кальция, что приводит к некрозу и активации нескольких каска-



1 – задние отделы таламуса,  
2 – задние отделы скорлупы,  
3 – перироландическая область

**Рис. 2.** МРТ-изображения головного мозга ребенка, перенесшего ГИПП: селективный нейрональный некроз – двустороннее симметричное повреждение (глиоз) таламуса, скорлупы и перироландической области. (Из архива НЦЗД. А.В. Аникин, 2016)

дов, которые в конечном итоге ведут к более обширной гибели нейронов [22, 23, 24, 25]. При этом форма клеточной гибели зависит от тяжести ГИ [26]. Некроз возникает при тяжелой ГИ, в то время как апоптотическая гибель нейронов наблюдается в течение, по крайней мере, 7 дней в области умеренной ГИ [27]. Активация апоптоза происходит в связи с тем, что апоптоз у человека максимально выражен именно в первые дни после рождения и представляет собой в этот период ведущий механизм нейропластичности [28, 29]. В дополнение к апоптозу и некрозу экспериментаторы выделили третий, промежуточный тип погибших нейронов – гибридный, который в ядрах имеет признаки апоптотической гибели, а в цитоплазме – некротический [27, 30]. Показано, что такое профилирование может быть связано с митохондриальной биоэнергетической недостаточностью [31]. Предполагается, что митохондриальная недостаточность ведет к прекращению каскадов апоптоза при ГИП в незрелом мозге с формированием промежуточных, гибридных типов погибших нейронов [31, 32].

Точкой невозврата для разворачивания апоптоза является переход митохондриальной проницаемости (Mitochondrial permeability transition – MPT<sub>r</sub>), который заключается в открытии пор внутренней мембраны митохондрий для проникновения молекул менее 1500 Дальтон [33]. В развивающемся мозге при ГИ к развитию MPT<sub>r</sub> приводят эксайтотоксичность и оксидантный стресс, и считается, что основным механизмом этого является действие проапоптического белка X protein (Bax) [34]. Вследствие MPT<sub>r</sub>

митохондрии набухают и погибают, выделяя в цитоплазму ряд факторов апоптоза, включая цитохром С, апоптоз индуцирующий фактор (AIF), про-каспазу-9 и эндонуклеазу G [35]. Выпуск цитохрома С и прокаспазы-9 в цитоплазму приводит к активации каспазы-9 от 3 до 24 ч после повреждения и сопровождается переходом прокаспазы-3 в активную каспазу-3 между 6–48 ч после повреждения [36]. Активация каспазы-3 приводит к протеолизу основных клеточных белков, в том числе белков цитоскелета и киназ, а также ведет к другим морфологическим изменениям, характерным для апоптоза, в том числе фрагментации ядра [37]. Этот цитохром-опосредованный путь также называют внутренним путем апоптоза. Высокий уровень активированной каспазы-3 был обнаружен в посмертной ткани мозга доношенных новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию [38]. Существует и внешний путь апоптоза, который заключается в реагировании ряда рецепторов клеточной поверхности на цитокины при воспалительной стимуляции, что приводит к активации запрограммированной клеточной гибели через активацию каспазы-8 [39]. Помимо этого, имеется также внекаспазный путь апоптоза, который опосредован полиполимеразой PARP-1 [40]. Эффект PARP заключается в активации перехода апоптоз индуцирующего фактора (AIF) из митохондрий в ядро. Дополнительным путем PARP является активация потребления никотинамид аденин динуклеотида (nicotinamide adenine dinucleotide – NAD<sup>+</sup>), необходимого для продукции митохондриальной энергии, что влечет высвобождение цитохрома С и активацию каспаз (каспазный путь) [40]. Экспериментальные исследования показали гибель нейронов активацией PARP, а также снижение площади инфаркта мозга ее ингибированием [41, 42].

Интерес представляют данные работ, согласно которым существуют межполовые различия апоптоза при ГИППГМ. Впервые шведские ученые получили неожиданное наблюдение, что выбивание гена PARP1 уменьшало повреждение мозга от ГИ в 7-дневном возрасте у мышей мужского пола, но не женского [43]. Также было обнаружено, что уровни NAD<sup>+</sup> были значительно ниже у новорожденных самцов, но не у самок после перенесенной ГИ. Через год похожие результаты были продемонстрированы на взрослых мышах американскими учеными [44]. В еще одной работе на культуре тканей было показано, что ингибирование нейрональной синтетазы оксида азота (nNOS) редуцировало повреждение у самцов, но не у самок [45]. В следующем экспериментальном исследовании американских ученых было показано, что мужские нейроны более чувствительны к оксидантному стрессу и глутаминовой эксайтотоксичности, а женские нейроны к агентам, которые активируют каспазы-зависимый апоптоз [46]. Мужские нейроны погибали преимущественно путем активации AIF (апоптоз индуцирующий фактор) – зависимого пути, в то время как женские нейроны – преимущественно путем высвобождения цитохрома С из митохондрий и последующей активации каспазы.

Судя по всему, гендерные особенности путей апоптоза могут отражать один из механизмов реализации хорошо известных межполовых различий исходов ГИП – среди мальчиков более высокая смертность и они подвержены более тяжелым нервно-психическим последствиям ГИП. Различия определяются и при количественной нейровизуализации, согласно которой у недоношенных мальчиков больше повреждается белое вещество вследствие внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), а у девочек – серое вещество [47]. Это предполагает гендер-дифференцированные механизмы нейропротекторной защиты при ГИП, и новые разработки должны вестись с учетом данного обстоятельства. По крайней мере, одна работа в области клинической фармакотерапии уже подтвердила это: индометацин вдвое снижал ВЖК, элиминировал паренхиматозные кровоизлияния у недоношенных новорожденных мальчиков и улучшал у них вербальные когнитивные показатели в возрасте от 3 до 8 лет, и в то же время был неэффективен для девочек [48].

Одним из механизмов ГИП является вовлечение в патологический каскад системы выделения и рецепции глутамата – основного возбуждающего нейромедиатора. При ГИ нарушается доставка глюкозы, вследствие чего нарушается работа зависимой от анаэробного метаболизма глюкозы Na/K АТФ-зы, что в свою очередь блокирует работу глутамат-транспортера, в результате чего глутамат не удаляется и скапливается в избыточных количествах в синаптической щели [49]. При ГИ NMDA-рецепторы (вид глутаматных рецепторов), вероятно, выступают посредником в повреждении большей части нейронов в таких структурах, как кора головного мозга, базальные ганглии, гиппокамп и таламус [50]. Запуск кальция в нейрон через открытые NMDA-каналы открывает каскад внутриклеточных событий, которые опосредуют клеточную гибель. Активность NMDA-рецептора регулируется магнием, который блокирует ионный канал рецептора и предотвращает проход внутрь кальция [51]. NMDA-рецепторы, таким образом, предстают перспективной мишенью фармакотерапии. Однако препараты, блокирующие NMDA-рецепторы или каналы, такие как дизоцилпин (МК-801), декстрометорфан, кетамин, или магний, еще в 89–90-х годах прошлого века демонстрировали сильную защиту против гипоксически-ишемического повреждения на моделях животных, но не показали эффективности в клинических исследованиях [52, 53, 54]. Активация рецепторов AMPA (второй вид глутаматных рецепторов), которые отвечают за самое быстрое возбуждение нейронов (за счет открытия в первую очередь натриевых каналов), также способствует ГИП [55]. AMPA-рецепторы появляются в синапсах несколько позже NMDA-рецепторов и приводят к усилению первичной нейрональной активности [56]. В течение первых 2 нед жизни у грызунов (и, следовательно, примерно в течение первых месяцев жизни у детей) AMPA-рецепторы – незрелые, проницаемы для кальция и напоминают этим NMDA-рецепторы, но к окончанию этого периода созревают и становятся

непроницаемыми для кальция [55, 57]. Именно в первые часы и дни, когда глутаматные рецепторы незрелые, их чрезмерная активация в экспериментальных моделях приводит к ГИП у новорожденных, в отличие от взрослых животных. В моделях на грызунах пик чувствительности NMDA-рецепторов приходится на 7-й день жизни, а AMPA-рецепторов – через несколько дней [58, 59]. Из этого следует, что потенциально мозг новорожденного остается уязвимым к тяжелой гипоксии в течение как минимум первых двух месяцев жизни (экстраполируя на детей экспериментальные данные), и если гипоксия по каким-то причинам продолжается постнатально, имеет смысл пролонгировать прием антиглутаматных средств. Также это объясняет, почему часто неонатальные судороги не повторяются в более взрослом возрасте.

Особенности метаболизма глутаматных рецепторов ante- и постнатально позволяют обеспечивать высокую нейрональную активность (в том числе спонтанную) в этот период, что необходимо для формирования и развития мозга, а также нейропластичности. Однако их высокая активность, с одной стороны, и уязвимость для эксайтотоксичности, с другой, создают парадоксальную ситуацию: незрелый мозг способен дольше выдерживать ситуацию низкого энергообеспечения по сравнению со взрослым (за счет высокой возбудимости глутаматных рецепторов), но, с другой стороны, при достижении определенного критического порога энергодефицита нейрональная деструкция развивается гораздо сильнее и необратимо (за счет разворачивания эксайтотоксичности) [1]. Это важный нюанс, объясняющий выраженность органических дефектов и низкую эффективность лечебных мероприятий, если случился тяжелый эпизод ГИ, и вместе с тем, отсутствие подобных драматических эффектов на развивающийся мозг длительных, но невыраженных экспозиций стрессоров (недостаточность питания, подострая гипоксия и т.д.) в период беременности, а также при недоношенности. Поэтому особое внимание следует акцентировать на предотвращении тяжелых эпизодов ГИ, а также на профилактике декомпенсации хронической патологии беременной и плода.

Следующим важным фактором ГИП является воспаление. Целый ряд исследований показали связь ГИП с повышенным уровнем воспалительных цитокинов [60, 61, 62], а также с активацией генов воспаления [63]. Наиболее важную роль воспаление играет во второй фазе ГИП (от 6 до 48 ч). Микроглия и астроциты способствуют вторичному поражению мозга путем производства провоспалительных цитокинов, протеаз, активных форм кислорода, оксида азота, факторов комплимента и эксайтотоксических нейромедиаторов, таких как хинолиновая кислота. В основном в воспалении, усиливающем ГИП, участвуют следующие интерлейкины: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8; фактор некроза опухоли  $\alpha$ , простагландины, а также различные молекулы адгезии и белки острой фазы воспаления. В экспериментах липополисахарид (известный также как эндотоксин) успешно моделирует воспаление и

усиление ГИП. Применение низких доз внутриматочных липополисахаридов местно резко увеличивало тяжесть ГИП у новорожденных мышей, но в то же время защищало от ГИП у взрослых грызунов [64]. То есть в случае с незрелым мозгом воспалительные процессы усугубляют ГИП, а во взрослом мозге играют защитную роль.

При асфиксиях, нарушениях мозгового кровообращения резко нарастает число недоокисленных, промежуточных форм кислорода – свободных радикалов, отличающихся особой агрессивностью и токсичностью по отношению к клеточным структурам, что с избытком тока кальция через глутаматные рецепторы приводит к окислительному стрессу и гибели нейронов в условиях реоксигенации и при рождении, когда естественным путем увеличивается оксигенация. Критичным является накопление перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) (65). Повторные ГИ приводят к накоплению пуриновых производных (аденозин и гипоксантин), которые усиливают повреждение нейронов при реоксигенации (66). Активация оксидаз и синтазы оксида азота (NOS), повышение регуляции индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 $\alpha$ , а также снижение экспрессии антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, генерируют взрыв реактивного кислорода (ROS) на реоксигенацию [67]. Дополнительно к этому синтаза оксида азота (NOS) и оксид азота образуют сильный окислитель – пероксинитрит [68]. Было показано заметное увеличение иммунореактивности NOS в нервных волокнах более чем через неделю после ГИ в таких регионах, как таламус [69]. Главной мишенью ROS атаки являются митохондрии, а незрелый мозг особенно чувствителен к свободнорадикальному повреждению из-за его слабо развитых поглощающих систем и высокой доступности железа для каталитического образования гидроксильных радикалов [70]. Когда уровни ROS превышают способность клетки в целом и митохондрии, в частности, элиминировать их, инициируется переход митохондриальной проницаемости (MPT), который в свою очередь усиливает окислительный стресс [71]. Как уже указывалось выше, вслед за MPT развивается апоптоз.

Ученые калифорнийского университета (США) показали, что выключение нейронной NOS у нокаутных мышей защищало их от неонатальных ГИ-индуцированных гистопатологических повреждений мозга [72]. Продолжающаяся продукция оксида азота в период после повреждения, вероятно, влияет на эволюцию ГИ ППЦНС. Так, позже учеными этого же университета было показано, что непрерывное введение ингибитора NOS 7-нитроиндазола в течение 9–12 ч было более эффективным в снижении ГИ повреждения у животных, чем прерывистое скачкообразное введение [73]. Следует отметить, что если в нейронах высокие концентрации оксида азота играют нейротоксическую роль, то оксид азота, генерируемый эндотелиальными NOS, участвует в поддержании кровотока и сосудистого давления: недостаток эндотелиального гена синтазы оксида азота (eNOS) увели-

чил количество церебральных инфарктов после ГИ [74, 75]. Таким образом, NO может играть двойную роль в развитии ГИП.

На основе современных патогенетических данных исследователи пытаются определить маркеры исхода гипоксически-ишемических ППЦНС. Как уже указывалось выше, показатели второй фазы энергетической недостаточности – соотношения фосфокреатин/неорганические фосфаты и нуклеозидтрифосфат/общие подвижные фосфаты могут использоваться в качестве прогностических факторов смертности и тяжести психоневрологических исходов [11]. В недавно проведенном исследовании в Китае оценивались маркеры пуповинной крови: NSE (нейронспецифическая енолаза), белок S-100 $\beta$ , GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок – отвечает за стабильность и прочность глиальных и эндотелиальных клеток мозга), UCHL1 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1 – ген, кодирующий фермент, связанный с ростом и развитием нейронов и аксонов), белок Тау (ответственный за синтез микротрубочек аксонов), микроРНК, ЛДГ и КФК-BB [76]. В качестве биомаркеров прогнозирования долгосрочных неврологических исходов ГИ ППЦНС лучший результат показали GFAP и UCHL1. В США (Флорида) в настоящее время проводится исследование, которое определяет прогностическую значимость концентрации в пуповинной крови новорожденных, перенесших ГИ ППЦНС, UCHL1 и GFAP [77]. Наибольшего внимания заслуживает опубликованный в 2012 г. результат мета-анализа 29 исследований, в которых проводилась оценка в общей сложности 11 прогностических факторов по достижению детьми с ГИ ППЦНС возраста старше 18 мес [78]. Наиболее перспективными показали себя амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (специальный алгоритм обработки для продолжительного наблюдения за динамикой амплитуды ЭЭГ – чувствительность 0,93, специфичность 0,90), ЭЭГ (чувствительность 0,92; специфичность 0,83) и зрительные вызванные потенциалы (чувствительность 0,90; специфичность 0,92). Среди средств визуализации диффузионно-взвешенная МРТ показала лучшие результаты по специфичности (0,89) и T1/T2-взвешенная МРТ показала лучшие результаты по чувствительности (0,98). Магнитно-резонансная спектроскопия показала чувствительность 0,75 с низкой специфичностью (0,58). Авторы работы подчеркивают, что исследования отличались большой методологической гетерогенностью, в связи с чем имеется необходимость в организации новых крупных проспективных исследований. В подтверждение этого недавно проведенный, и поэтому не вошедший в приведенный мета-анализ, анализ исходов ГИ ППЦНС в одном из университетов США показал связь тяжести исходов с МРТ-данными (МРТ проводилась в течение недели после рождения) и отсутствие связи с ЭЭГ-данными [79]. Однако это исследование проводилось на небольшой когорте ( $n = 17$ ) и ретроспективно, что ограничивало ЭЭГ-анализ и оценку развития. В настоящее время в проспективном объединенном исследовании в Ирландии и Швеции изучают ЭЭГ-прогностические



маркеры ГИ ППЦНС (ЭЭГ проводится новорожденным в течение первых трех суток жизни) [80].

Специально для данной публикации мы также ретроспективно проанализировали связь данных МРТ и неврологических исходов у 30 детей с ГИ ППЦНС, проходивших комплексную реабилитацию в условиях клиники дневного стационара НЦЗД. В соответствии с тяжестью исходов мы выделили несколько градаций МРТ-поражений (табл. 1, рис. 3).

Объем поражения мозга не всегда коррелирует с выраженностью неврологического дефицита. Важное значение имеет локализация участка поражения. Наиболее тяжелая картина неврологического дефицита связана с вовлеченностью структур, входящих в состав двигательного кортикоспинального тракта, и чувствительных путей (спиноталамического и таламокортикального), а также структур, связанных с первичной аналитической обработкой и памятью. Гиппокампальные регионы, подкорковые ядра, прецентральной и постцентральной извилины (роландический регион) – именно эти структуры наиболее чувствительны к гипоксии у зрелого новорожденного. Поэтому постгипоксические глиозно-атрофические изменения гиппокампов (с вторичным атрофическим расширением височных

**Таблица 1.** МРТ-корреляты перинатальных поражений ЦНС у доношенных и недоношенных детей. (МРТ проводилась в течение первых нескольких месяцев жизни детей. Оценка психомоторного развития проводилась по Бадаляну в первые месяцы жизни исходя из 12 до 24 мес повторно)

Повреждение	Степень клинической тяжести	Комментарии
<b>1. Селективный нейрональный некроз</b>		Преимущественно у доношенных новорожденных
1.1. Полный вариант (гиппокамп; подкорковые ядра – задние отделы скорлупы, вентролатеральные ядра таламуса; роландическая область – пре- и постцентральная извилины)	↑ ↑ ↑	
1.2. Преимущественно изолированный вариант	↑ ↑	
<b>2. Другие повреждения + вентрикуломегалии</b>		Преимущественно у недоношенных новорожденных
2.1. Диффузная вентрикуломегалия с участками тотальной кистозно-глиозной трансформации белого вещества от перивентрикулярных до кортикальных регионов	↑ ↑ ↑	
2.2. Диффузная вентрикуломегалия с участками субтотальной кистозно-глиозной трансформации белого вещества перивентрикулярно и/или субкортикально	↑ ↑ ↑	
2.3.1. Вентрикуломегалия с перивентрикулярными участками глиоза	↑ ↑	
2.3.2. Асимметричная вентрикуломегалия, как исход острого нарушения мозгового кровообращения	↑ ↑	
2.4. Вентрикуломегалия с локальной кистой небольшого размера, как исход острого нарушения мозгового кровообращения	↑	

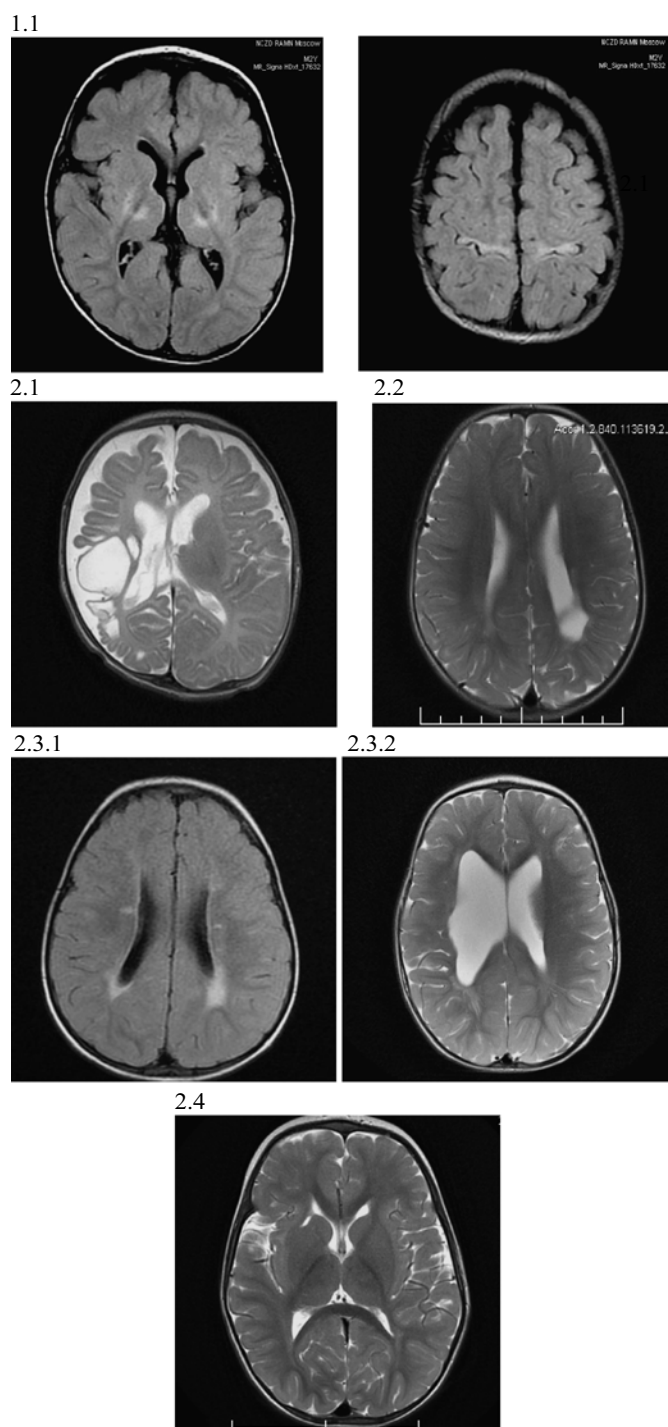


Рис. 3. МРТ-корреляты перинатальных поражений ЦНС у доношенных и недоношенных детей.

рогов боковых желудочков), задних отделов скорлупы, вендролатеральных ядер таламусов, с вовлеченностью заднего бедра внутренней капсулы, а также роландического региона – типичный паттерн последствий селективного нейронального некроза.

У недоношенных новорожденных эти структуры не достигают высокого уровня метаболизма, поэтому повреждение носит более диффузный характер с вовлечением белого вещества головного мозга.

Открытие молекулярных механизмов развития ГИП позволяет ученым также проводить поиск новых лечебных форм нейропротекции при ГИП у новорожденных.

Управляемая гипотермия представляет собой наиболее яркую демонстрацию успешного клинического внедрения новых методов лечения ГИП, основанных на нейробиологических достижениях. Гипотермия (переохлаждение) снижает образование свободных радикалов и уровень глутамата, уменьшает потребность в кислороде и уменьшает апоптоз [81, 82, 83], одним из ведущих механизмов терапевтического эффекта также считается противовоспалительный эффект [84]. Основные эффекты гипотермии направлены на действие в период «окна возможностей» или латентного периода энергетической недостаточности [85], который, как говорилось выше, предположительно длится с 30 мин после рождения до 24–48 ч. Именно в этот период появляется возможность не допустить или минимизировать вторичную фазу энергетической недостаточности. Новорожденных обычно охлаждают до температуры 33,5 (все тело) и 34,5–36,5 (селективно область головы) в течение 48–72 ч и далее медленно отогревают [81, 85]. Проведенный в 2015 г. мета-анализ трех исследований результатов применения гипотермии при ГИП показал снижение смертности и тяжелых неврологических исходов у детей (до 24 мес) [86]. Ранее мета-анализ 1440 новорожденных от 13 исследований управляемой гипотермии в первые 6 ч жизни показал значительное снижение риска смертности, умеренных и тяжелых нервно-психических расстройств, ДЦП, тяжелых зрительных и когнитивных нарушений на сроках до 12 мес [87]. Метод внедрен в клиническую практику ряда стран, в частности Великобритании [88], где уже подведены первые экономические результаты, согласно которым внедрение признано эффективным, в целом исходы ГИП улучшаются примерно на 15% [89]. Подтверждений эффективности гипотермии при перинатальных поражениях другого генеза, например инфекционного, в экспериментах пока не получено [90].

Другие перспективные методы находятся в промежуточной стадии утверждения: получены хорошие экспериментальные результаты, но находятся на различных стадиях подтверждения клинической эффективности, поэтому пока не готовы к внедрению в массовую клиническую практику. К ним относятся: применение эритропоэтина, ксенона, стволовых клеток, мелатонина, N-ацетилцистеина, мелатонина, топирамата и др.

Эритропоэтин (ЭПО) является гликопротеином с плеiotропными свойствами. ЭПО оказывает влияние на разнообразные рецептор-опосредованные и клеточные специфические реакции, которые полезны после ГИ. ЭПО приписывают противовоспалительный, антиэксайтотоксический, антиоксидантный и антиапоптотический эффекты, а также содействие нейрогенезу и ангиогенезу [91, 92, 93]. ЭПО экспрессируется в головном мозге человека и животных на ранних стадиях жизни, в особенности в астроцитах и микроглии, и поэтому необходим для развития мозга, но постепенно снижается после рождения [94]. Исследования показали, что применение высоких доз ЭПО у новорожденных крыс с ГИП приводит к гистологическим и функциональным (включая такие, как пространственная память) улучшениям, также отмечается дозозависимое уменьшение объема инфаркта [95, 96, 97]. Опубликованы данные, по крайней мере, трех пилотных клинических исследований в Китае, Египте и США, которые характеризовались относительно небольшим количеством участников и показали снижение тяжелых исходов при ГИП в случае использования ЭПО, а также его безопасность [98, 99, 100]. В исследовании китайских ученых ЭПО применялся в течение 2 нед после рождения и был показан положительный эффект при ГИП умеренной, но не тяжелой степени [98]. В настоящее время в США и Франции проводятся (с завершением в 2016 и 2017 г.) два клинических исследования, в которых изучается лечебная эффективность эритропоэтина в комбинации с гипотермией при ГИП у новорожденных: в одном из них ЭПО вводится в течение первых 5 дней, в другом – 3 дней [5, 101, 102]. ЭПО одобрен управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) как обладающий надежным профилем безопасности у новорожденных. В 2014 г. также опубликованы результаты первых исследований с участием недоношенных детей. В работе швейцарских ученых установлено, что ЭПО (3000 МЕ), введенный недоношенным детям в течение 42 ч, снижает риск повреждения головного мозга, оцененного магнитно-резонансной томографией [103]. В другой работе американскими учеными было показано лучшее когнитивное развитие у недоношенных, которые получали подкожные инъекции эритропоэтина и дарбепоетина по сравнению с группой плацебо [104].

Ксенон – мощный газообразный анестетик, легко преодолевает ГЭБ, ингибирует NMDA-рецепторы глутамата и таким образом может уменьшить повреждение нейронов, вызванное чрезмерной концентрацией глутамата и эксайтотоксичностью. В качестве анестетика ксенон доказал свою безопасность и хорошую переносимость у взрослых [105]. Некоторые авторы призывают осторожно относиться к применению ксенона у детей, опираясь на данные исследований на животных, которые показали, что все анестетики, включая ксенон, в той или иной степени способны вызывать нейродегенерацию в развивающемся мозге [106]. Несмотря на это, ксенон рассматривается как один из перспективных средств лечения ГИП у новорожденных.

Прежде всего эти надежды основаны на положительных результатах экспериментальных исследований на животных, показавших нейропротекторный эффект ксенона при ГИППГМ, причем несколько работ касались совместного применения ксенона с гипотермией [107, 108, 109]. Уже получены данные о том, что применение 50% ксенона у новорожденных во II фазе клинического исследования в Великобритании и Норвегии было безопасным [110]. Клинические исследования эффективности продолжают-ся: совсем недавно опубликованы результаты первого завершеного исследования эффективности применения ксенона в комбинации с гипотермией у 96 новорожденных с ГИППГМ в Великобритании – оно подтвердило клиническую безопасность, но не продемонстрировало эффективность [111].

Мелатонин является эндогенным веществом – поглотителем свободных радикалов, который показал перспективные эффекты в лечении ГИП. Он обладает антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами [112]. Мелатонин свободно проникает через плаценту и гематоэнцефалический барьер, что делает его привлекательным средством для нейропротекции [5]. На моделях асфиксии у животных мелатонин показал способность защитить мозг как самостоятельно, так и в комбинации с гипотермией [113, 114]. Появились и первые клинические данные: рандомизированное контролируемое пилотное исследование в Египте с участием 30 новорожденных с ГИП и 15 здоровыми показало, что сочетание внутривенного введения мелатонина (в течение первых 5 дней) и терапевтической гипотермии у детей с умеренной и тяжелыми степенями ГИП было эффективным в снижении окислительного стресса, улучшало состояние белого вещества по данным МРТ, уменьшало судорожную готовность на ЭЭГ и, в конечном счете, приводило к улучшению выживаемости с благоприятным исходом в психомоторном развитии в возрасте 6 мес [115]. Показана также эффективность мелатонина для недоношенных детей [116]. Предполагается, что комбинированная терапия с гипотермией является наиболее эффективной при ГИППГМ [117]. Продолжаются исследования для определения оптимальных режимов применения и безопасности мелатонина в клинической практике, одно из них должно было стартовать в январе 2016 г. в США.

Применение стволовых клеток для лечения ГИП новорожденных перспективно с точки зрения реализации иных новых механизмов лечебного воздействия, когда многие антиоксиданты еще не доказали свою эффективность и безопасность, а антиглутаматные препараты и гипотермия могут снижать степень ГИП, но никак не содействуют быстрому восстановлению и развитию поврежденных функций [118]. Благодаря стимуляции нейрогенеза и ангиогенеза стволовые клетки могли бы взять на себя эту роль. Наиболее простой и безопасной является аутотерапия пуповинной кровью (простая технология получения и применения, отсутствие проблем иммуносовместимости) [119]. Ряд работ, анализирующих риск и преимущества

аутогенной инфузии пуповинной крови у новорожденных с ГИП и у детей с церебральным параличом, показали перспективные результаты [119, 120, 121]. Однако для клинического подтверждения и внедрения необходимы плацебо-контролируемые исследования [119, 122]. В настоящее время проводится несколько таких исследований. Ближе всего к завершению работа в северной Каролине (США, 2016 г.), в которой новорожденным с умеренным и тяжелым ГИПП проводятся 4 инфузии клеток собственной пуповинной крови в течение первых 14 дней жизни [123]. В Японском исследовании, которое завершится в 2018 г., инфузия проводится в течение первых 3 дней жизни новорожденным с тяжелым ГИПП [124]. Помимо этого, в различных странах запланировано еще 4 клинических исследования, в том числе с комбинированным применением инфузий клеток пуповинной крови и гипотермии, но в них исследователи пока не приступали к набору участников. Необходимо отметить, что пуповинная кровь является источником в основном мононуклеарных стволовых клеток, которые не обладают плюрипотентными свойствами эмбриональных стволовых клеток, поэтому их эффекты ограничены. Технологии применения мультипотентных эмбриональных клеток и нейрональных стволовых клеток в лечении новорожденных более сложны, поэтому данных по их применению пока недостаточно. В январе 2016 г. в США должно было стартовать первое клиническое исследование, в котором при ГП у новорожденных будут использовать, помимо клеток пуповинной крови, плацентарные стволовые клетки в комбинированном формате [125].

Одно из проводимых в настоящее время в Японии клинических исследований направлено на изучение механизмов воздействия клеток пуповинной крови на ГИП путем измерения уровня цитокинов и нейротрофических факторов [126]. Возможно, это исследование откроет перспективы использования не прямой трансплантации стволовых клеток, а факторов стволовых клеток. Пока в экспериментальных исследованиях показали обнадеживающие результаты фактор-стимуляции гранулацитарных колоний G-CSF, а также нейротрофический фактор глиальных клеток [127, 128]. В целом клинические поиски лечебного применения клеточных технологий при ГИП пока находятся на начальной стадии, и исследователям еще предстоит ответить на вопросы по приоритетным для лечения видам стволовых клеток, методологии их применения и, естественно, их эффективности и безопасности.

Топирамат является противосудорожным препаратом с несколькими механизмами действия [129]. Его нейропротекторные свойства связаны прежде всего с ингибированием глутаматных рецепторов, а также с блокадой  $\text{Na}^+$  каналов, сдерживанием активированных токов кальция. Таким образом, топирамат может выключать эксайтотоксичность из механизма развития ГИПП. Кроме того, топирамат ингибирует карбоангидразу изофермен-

тов и переход митохондриальной проницаемости, что может обуславливать антиапоптотический эффект.

В экспериментальных работах на моделях ГИП у новорожденных крыс топирамат показал свою эффективность изолированно и вместе с мелатонином, а также он показал длительный дозозависимый нейропротекторный эффект на эксайтотоксической модели ГИПП у новорожденных мышей [130, 131, 132]. В 2013 г. в Италии завершилось первое клиническое исследование безопасности и эффективности применения топирамата при ГИПП, в котором он использовался дополнительно к гипотермии в дозе 10 мг/кг 1 раз в день в течение первых 3 дней жизни [133]. К сожалению, пока данные этого исследования не опубликованы. В 2018 г. в США должно завершиться второе клиническое исследование также по комбинированному применению гипотермии и топирамата у такого же контингента, в данном случае топирамат назначается в меньшей дозе 5 мг/кг 1 раз в день, но более длительно – в первые 5 дней жизни [134].

Сульфат магния ( $MgSO_4$ ) стал активно рассматриваться в качестве нейропротектора при ГИППГМ благодаря своей способности смягчить эксайтотоксическое повреждение путем связывания магнием ионных каналов NMDA глутаматных рецепторов и блокировки поступления внутрь кальция [135]. Помимо этого, магний уменьшает вторичное воспаление, связанное с повреждением мозга, стабилизирует клеточные мембраны и ингибирует свободные радикалы, а также улучшает сердечно-сосудистую стабильность [136, 137, 138]. Исследования на экспериментальных моделях фокальной ишемии у взрослых грызунов показали весьма обнадеживающие результаты [139]. Вместе с тем лучшие эффекты в отношении выживаемости и тяжести исходов больше характерны для популяций недоношенных, чем для доношенных моделей ГИППГМ [140, 141]. Что касается клинических исследований, то применение сульфата магния у женщин с повышенным риском преждевременных родов значительно снижает риск церебрального паралича у их детей, не увеличивая при этом риск смерти [142, 143]. В Австралии в национальные клинические рекомендации введен прием сульфата магния беременной с 31-й недели гестации в случае угрозы преждевременных родов с целью нейропротекции внутриутробного ребенка [144]. В то же время не подтверждается, что магний может предотвращать сами преждевременные роды, либо облегчать их течение [141, 145].

Результаты клинических исследований в отношении эффективности применения магния сульфата у доношенных новорожденных непосредственно при ГИППГМ неоднозначны и противоречивы, что, возможно, связано с методологическими разночтениями, поэтому пока о перспективах клинического внедрения говорить преждевременно [146]. Продолжается III фаза многоцентрового исследования в странах Азии, в котором изучаются безопасность и эффективность применения магния сульфата в сочетании с гипотермией при асфиксиях новорожденных [147]. Следует учитывать,

что высокие дозы магния сульфата могут приводить у новорожденных к гипотензии, брадикардии, замедлению внутрижелудочковой проводимости, в том числе полной атриовентрикулярной блокаде [148, 149].

Аллопуринол и его метаболит оксипуринол являются ингибиторами ксантиноксидазы, фермента, участвующего в производстве супероксида, особенно во время реперфузионного повреждения. Аллопуринол также имеет дополнительный эффект – непосредственно связывая токсический гидроксильный свободный радикал [150]. Следовательно, он может оказывать антиоксидантное действие и снижать таким образом повреждение при ГИ [151]. Исследования на животных, хотя и не все, подтвердили нейропротективные свойства аллопуринола при ГИП у новорожденных [152, 153].

Первое клиническое плацебо-контролируемое исследование с участием 32 новорожденных в Нидерландах показало отсутствие сколько-нибудь краткосрочных значащих эффектов при ГИПП (аллопуринол вводился внутривенно дважды: сразу после рождения и через 12 ч) [154]. Однако увеличение количества участников до 54 и более длительное наблюдение (до 5 лет) показало положительный эффект применения аллопуринола у новорожденных с умеренным ГИПП: тяжесть осложнений снизилась до 25% против 65% в группе контроля [155]. Голландские исследователи объясняют неоднозначность первых результатов тем, что введение аллопуринола постнатально слишком поздно для получения клинически значимых антиоксидантных эффектов, поэтому в настоящее время они проводят клиническое исследование, где оцениваются эффекты антенатального введения аллопуринола [156, 157]. Проведенное чуть ранее другими нидерландскими авторами исследование по применению аллопуринола у беременных при гипоксии внутриутробного ребенка показало достоверно более низкие концентрации белка S-100B – нейромаркера ГИП мозга, в пуповинной крови новорожденных от матерей, принимавших аллопуринол; клинические исходы пока не оценивались [158]. Еще одно плацебо-контролируемое исследование с участием 60 новорожденных с асфиксией было проведено в Турции: аллопуринол назначался новорожденным с рождения в течение 3 дней [159]. На 3–4-е сутки сывороточный уровень оксида азота был достоверно ниже у группы аллопуринола, а к возрасту 1 года дети, перенесшие асфиксию из группы аллопуринола, показали достоверно лучшие результаты в нервно-психическом развитии и имели меньше неврологических осложнений. В целом данные первых клинических исследований о лечебно-профилактических перспективах аллопуринола обнадеживают, однако пока их число недостаточно и необходимы другие исследования.

Ряд исследований рассматривают роль еще одного антиоксиданта в качестве нейропротектора при ГИ – противосвободнорадикального агента N-ацетилцистеина (НАС) [160, 161]. Его защитный эффект проявляется как при введении до, так и после ГИ, и считается более выраженным, чем у других агентов, в том числе и по сравнению с мелатонином [162]. Эффекты



NAC, по-видимому, связаны со снижением оксидантного стресса, подавлением апоптотических протеаз (каспазы-3, калпаина) и снижением воспаления. Только что опубликованы результаты первого клинического рандомизированного, контролируемого двойного слепого исследования безопасности применения NAC, проведенного учеными южнокалифорнийского университета (США) [163]. Препарат вводился антенатально матерям с хориоамнионитом (через каждые 6 ч) и постнатально их новорожденным (через 12 ч 5кратно). Была показана безопасность препарата. Также продемонстрированы некоторые потенциально лечебные биохимические эффекты: по сравнению с плацебо для NAC отмечались сохранность цереброваскулярной связи у новорожденных (предположительно улучшение сосудистой регуляции), более высокий уровень сывороточного противовоспалительного антагониста рецептора интерлейкина-1 и более низкий уровень провоспалительного сосудистого эндотелиального фактора роста (повышение противовоспалительной защиты). Параметры сердечно-сосудистой деятельности, скорости церебрального кровотока, оксигенации и сосудистого сопротивления не отличались от группы контроля.

Новейшие кандидаты в лечебные средства пока находятся в стадии экспериментальных исследований, к ним относятся: альбумин, остеопонтин, бета-интерферон, JNK (c-Jun N-terminal kinases), эдаравон и др.

Альбумин является основным белком плазмы, составляя около 60%. Marzocchi и др. продемонстрировали карбонилирование альбумина у новорожденных с более высоким уровнем не связанного с белком железа (nonbound protein iron – NBPI) и низким психомоторным развитием [164]. Так как NBPI может производить гидроксильные радикалы, главной мишенью оксидантного стресса при ГИ, опосредованного через железо (NBPI), является его носитель – альбумин. Поскольку альбумин является главным внеклеточным антиоксидантом и он восприимчив к окислению, можно ожидать снижение в плазме антиоксидантной защиты и увеличение вероятности повреждения тканей из-за окислительного стресса у новорожденных. В работе бельгийских ученых был обнаружен значительно повышенный уровень нитрированного альбумина у детей с умеренной или тяжелой энцефалопатией по сравнению с теми, кто имел нормальное неврологическое развитие или легкую энцефалопатию [165]. Экспериментальные данные показывают, что альбумин значительно улучшает неврологические функции и может уменьшить отек мозга и инфаркта при введении через 4 ч после появления ишемии у взрослых крыс [166]. В ходе клинических испытаний у взрослых, перенесших острый ишемический инсульт, была показана безопасность введения альбумина, за исключением возникновения отека легких у 13%, который легко корректировался диуретиками [167].

Остеопонтин (Osteopontin) – гликопротеид, показал способность восстанавливать повреждение мозга при ГИП в работе голландских исследователей [168]. Он считается мультифункциональным за счет про- и проти-

вовоспалительных эффектов, регуляции клеточной пролиферации, выживаемости клеток и дифференциации олигодендроцитов. Американские авторы установили его роль в расщеплении каспазы-3, что ведет к антиапоптотическому эффекту и снижению повреждения при ГИ [169]. Однако самые последние исследования, в которых использовался протеин остеопонтина (TAT-OPN peptide) для лечения ГИП у новорожденных мышей, не продемонстрировал каких-либо нейропротективных эффектов протеина [170, 171].

Бета-интерферон (IFN- $\beta$ ), как известно, является эффективным иммуномодулятором воспаления, что было показано прежде всего при рассеянном склерозе. Учитывая роль воспаления при ГИП, IFN- $\beta$  стали рассматривать в качестве перспективного нейропротектора при этих состояниях [172]. Действительно, при внутримозговом введении вещества голландскими исследователями были показаны сохранение целостности ГЭБ, уменьшение размера инфаркта, а также блокировка инфильтрации воспалительных клеток в средней мозговой артерии на окклюзионной модели у животных [173]. Схожие эффекты были показаны в недавней работе (2015 г.) шведских и датских ученых, выключавших либо гены IFN- $\beta$ , либо гены рецептора IFN- $\beta$  у животных с моделью инсульта [174]. Но в исследовании с внутривенным введением выяснилось, что IFN- $\beta$  не может преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и быть эффективным при фокальном инсульте [175]. Таким образом, необходим поиск путей прохода или обхода ГЭБ, для эффективности IFN- $\beta$  при ГИП [5].

Активация C-Jun N-концевых киназ (JNKs) связана с набором экологических факторов стресса, и по этой причине они известны как стресс-активированные протеинкиназы [176]. Через фосфорилирование и модификации белков, находящихся в митохондриях, JNKs играют определенную роль в регуляции апоптоза [177]. В 2009 г. уже упоминавшиеся голландские ученые опубликовали работу на неонатальных моделях ГИП, в которой они вводили внутрибрюшинно TAT-JBD, ингибитор JNK [178]. При этом достоверно уменьшалось повреждение мозга и защитный эффект фиксировался до 14 нед после ГИП. Кроме того, связанные с инъекциями TAT-JBD 50% нейроанатомические улучшения коррелировали с сенсорными, когнитивными и поведенческими преимуществами. В 2013 г. Nijboer и его коллеги также показали, что ингибирование фосфорилирования митохондриальной JNK может привести к недопущению ранней потери митохондриальной целостности, что обуславливает снижение воспаления и ингибирование апоптоза [179].

Эдаравон (Edaravone – 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one) является поглотителем свободных радикалов и рассматривается в качестве перспективного для лечения ГИП, острого церебрального инсульта. В Японии он уже используется в клинике у взрослых при лечении острой стадии инсульта [180]. Эдаравон, как полагают, взаимодействует с перекисными и гидрок-

сильными радикалами, создавая промежуточные формы, которые образуют стабильные (устойчивые) конечные продукты окисления, предотвращая таким образом воздействия свободных радикалов при оксидантном стрессе [181, 182]. Системное введение эдаварона в течение 30 мин после реанимации при ГИП может спасти нейроны в стриатуме, что было показано на животной модели новорожденных с ГИП американскими учеными (в этой работе показана также эффективность другого антиоксиданта – EUK-134) [183]. Еще одно исследование японских авторов на моделях ГИП у новорожденных крысят показало, что внутривентрикулярное введение эдаварона после ГИП более эффективно, когда доза дается в течение короткого периода времени (в 2 сут), а не растягивается на 5 и 10 дней [180]. Двухдневные инъекции показали морфологическое улучшение, коррелировавшее с улучшением памяти и способностью к обучению, в то время как 5-дневная терапия приводила лишь к морфологическим улучшениям, но не когнитивным, а 10-дневная была никак не неэффективна.

Также ведутся изыскания по поискам других эффективных средств лечения ГИППГМ: канабионидов (полимеханизм), барбитуратов (антиэксайтотоксичность), креатина (антиоксидант), иминобиотина (антиоксидант), дефероксамина (антиоксидант), докозаноидов (полимеханизм), ингибиторов простагландина (противовоспалительные), лютеина (полимеханизм) и др.

Основные закономерности разработки и внедрения новых методов лечения ГИПП изложены в таблице ниже.

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что последние нейробиологические достижения в изучении механизмов повреждения мозга новорожденных при ГИП создают основу для разработок новых эффективных патогенетических методов нейропротекции и лечения этих состояний.

По современным представлениям повреждение мозга новорожденных при тяжелой ГИ в виде селективного некроза и апоптоза нейронов происходит вследствие двух фаз энергетической недостаточности нейронов. Первичная энергетическая недостаточность инициируется непосредственно гипоксией ткани. Между двумя фазами энергетической недостаточности имеется латентный период, варьирующий по времени от 30 мин с рождения до 2–3 сут жизни, совпадающий с этапом восстановления церебрального кровотока. В ситуации, когда тяжелая ГИ уже случилась, именно этот период является окном возможностей для лечебных усилий, когда можно предотвратить вторичную фазу энергетической недостаточности и более обширное повреждение. Подробное изучение механизмов повреждения показало, что в его реализации участвуют эксайтотоксичность (глутаматергическая система), окислительный стресс и воспаление.

Особые настройки глутаматных рецепторов в незрелом мозге новорожденного рассчитаны на то, чтобы рецепторы легко возбуждались – это необходимо для важной в плане развития мозга высокой спонтанной нейрональной активности нейронов в условиях умеренной энергетической

**Таблица 2.** Новые технологии лечения ГИП головного мозга у новорожденных на 01.03.2016. (Г.А. Каркашадзе, 2016)

Наименование	Воздействие на патогенез и время применения						Результаты клинических исследований
	Глутамат, токсичность	Окисл. стресс	Воспаление	Апоптоз	Сосудистая регенерация	Нейрогенез	
Гипотермия							Внедрение в клинику
	с рожд. до 2–3 сут жизни						
Эритропоэтин							Безопасность подтверждена Эффективность подтверждается рядом исследований, в т.ч. для недоношенных. Исследования продолжаются
	с рожд. до 3–5 сут с рожд. до 2 нед						
Мелатонин							Первые данные подтвердили безопасность и эффективность. Исследования продолжаются
	с рожд. до 5 сут						
Стволовые клетки							Исследования в начальной стадии
	с рожд. до 3–14 сут						
Аллопуринол							Первые данные подтвердили безопасность Первые данные неоднозначно подтвердили эффективность. Исследования продолжаются
	с рожд. до 1–3 сут						
Топирамат							Проводятся первые исследования
	с рожд. до 3–5 сут						
Ксенон							Первые данные подтвердили безопасность, первые данные не подтвердили эффективность. Исследования продолжаются
	с рожд. до 1 сут						
Сульфат магния							Для недоношенных – внедрение в клинику в Австралии Для доношенных – данные об эффективности неоднозначные. Исследования продолжаются
	с 30-й нед гест. до 3 сут жизни						
N-ацетилцистеин							Первые данные подтвердили безопасность и показали потенциальную эффективность. Исследования продолжаются
	с 24-й нед гест. до 3 сут жизни						
Альбумин							Клинические исследования проводились при инсультах у взрослых
β-интерферон							Клинические исследования не проводились
JNKs							Клинические исследования не проводились
Эдаравон							Клинические исследования проводились при инсультах у взрослых – внедрение в клинику в Японии
Остеопонтин							Клинические исследования не проводились

 – присутствует патогенетический эффект  – основной патогенетический эффект

недостаточности. Однако это делает мозг новорожденных особо уязвимым, когда ГИ носит тяжелый характер: возбудимость рецепторов приводит к эксайтотоксичности и повреждению нейронов. Поэтому основные силы и средства имеет смысл концентрировать на направлениях недопущения и

лечения тяжелых ГИП, порог защиты незрелого мозга при подострых состояниях значительно выше.

Процессы воспаления при ГИ усиливают повреждение мозга у новорожденного, тогда как у взрослого играют защитную роль. Воспаление чаще всего приводит к рубцово-глиозным изменениям белого вещества головного мозга. Также незрелый мозг особенно чувствителен к свободнорадикальному повреждению при окислительном стрессе из-за слабо развитых поглощающих систем и высокой доступности железа для образования гидроксильных радикалов.

Эксайтотоксичность, окислительный стресс и воспаление путем вовлечения митохондриальной недостаточности и совместно с собственно факторами апоптоза приводят к апоптозу нейронов. Апоптоз нейронов при дополнительном участии нарушения нейрогенеза и ангиогенеза значительно расширяет зону повреждения, которое первично ограничено селективным некрозом.

Новые данные о патогенезе ГИПП позволяют предлагать новые стратегии и методы лечения этих состояний – большинство исследований проводятся одновременно во множестве стран. Один из таких методов – управляемая гипотермия – уже получил клиническое внедрение в здравоохранении ряда государств. Другие, такие как эритропоэтин – на пути к этому. Обширная группа технологий находится на разных стадиях экспериментальных и клинических исследований. Приоритетная временная точка приложения большинства новых техник – это первые 2–3 сут жизни, когда имеется терапевтическое окно возможностей, основная цель – предотвращение более обширного повреждения, заморозка процесса на стадии первичного некроза. Но некоторые, в частности эритропоэтин, магний и N-ацетилцистеин рассматриваются и в качестве антенатальной профилактической терапии при высоком риске преждевременных родов. Те же методики, которые рассчитаны на активацию нейрогенеза, ангиогенеза и содержат в себе восстановительный потенциал (стволовоклеточные технологии, эритропоэтин), распространяются и за пределы первой недели жизни. Соответственно, из числа представленных уместно выделять технологии с профилактическим, лечебным и восстанавливающим направлением, а конкретнее – лечебно-профилактические и лечебно-восстанавливающие технологии.

Обращает на себя внимание, что более эффективны методики, которые воздействуют на максимальный спектр патогенетических факторов. Поэтому путем повышения эффективности видится комбинирование средств лечения с различными механизмами действия, например, мелатонина и топирамата, что и было выполнено в одной из экспериментальных работ. В клинических исследованиях эта идея выражается в комбинировании средства-кандидата с уже показавшей эффективность гипотермией – так изучались и изучаются эффективность комбинации с гипотермией: эритропоэтина, мелатонина, ксенона, топирамата, аутотерапии клетками пуповинной

крови, магния сульфата. Большинство завершенных исследований показало более высокую суммарную эффективность.

Отдельные из разрабатываемых методик, в частности эритропоэтин и магний, продемонстрировали эффективность в профилактике тяжелых неврологических исходов у недоношенных вне зависимости от фактора ГИ, поэтому могут иметь более широкое применение.

В относительно отдаленном будущем, видимо, будут разрабатываться и предлагаться к внедрению лечебно-профилактические технологии, которые будут учитывать гендерные различия патогенеза ГИПП. Если найдут дальнейшее подтверждение представления о патологическом процессе и третьей фазе ГИПП, растянутом по времени на месяцы, появятся также разработки в области патогенетического лечения детей раннего возраста.

## Литература

1. *Fatemi Ali, Wilson Mary Ann, Johnston M.V.* Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. *Clin. Perinatol.* 2009 Dec. V. 36 (4). P. 835–vii.
2. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001. V. 7 (1). P. 56–64. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. Volpe JJ.
3. *Cotten C.M., Shankaran S.* Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Expert Rev. Obstet Gynecol.* 2010 Mar 1. V. 5 (2). P. 227–239.
4. *Allen K.A., Brandon D.H.* Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments, *Newborn Infant. Nurs. Rev.* 2011 Sep 1. V. 11 (3). P. 125–133.
5. *Dixon B.J., Reis C., Ho W.M., Tang J., Zhang J.H.* Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2015 Sep 15. V. 16 (9). P. 22368–22401.
6. *Hassell K.J., Ezzati M., Alonso-Alconada D., Hausenloy D.J., Robertson N.J.* New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2015 Nov. V. 100 (6). P. F541–F552.
7. *Alvarez-Díaz A., Hilario E., de Cerio F.G., Vallsi-Soler A., Alvarez-Díaz F.J.* Hypoxicischemic injury in the immature brain-key vascular and cellular players. *Neonatology.* 2007. V. 92 (4). P. 227–235.
8. *Iwata O., Iwata S., Thornton J.S., De Vita E., Bainbridge A., Herbert L., Scaravilli F., Peebles D., Wyatt J.S., Cady E.B., Robertson N.J.* «Therapeutic time window» duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain. Res.* 2007 Jun 18. V. 1154. P. 173–180.
9. *Azzopardi D., Wyatt J.S., Cady E.B., Delpy D.T., Baudin J., Stewart A.L., Hope P.L., Hamilton P.A., Reynolds E.O.* Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1989 May. V. 25 (5). P. 445–451.
10. *Lorek A., Takei Y., Cady E.B., Wyatt J.S., Penrice J., Edwards A.D., Peebles D., Wylezinska M., Owen-Reece H., Kirkbride V.* Delayed («secondary») cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1994 Dec. V. 36 (6). P. 699–706.

11. *Martin E., Buchli R., Ritter S., Schmid R., Largo R.H., Boltshauser E., Fanconi S., Duc G., Rumpel H.* Diagnostic and prognostic value of cerebral 31P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia. *Pediatr Res.* 1996 Nov. V. 40 (5). P. 749–758.
12. *Fleiss B., Gressens P.* Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy. *Lancet Neurol.* 2012 Jun. V. 11 (6). P. 556–566.
13. *Robertson N.J., Cox I.J., Cowan F.M., Counsell S.J., Azzopardi D., Edwards A.D.* Cerebral intracellular lactic alkalosis persisting months after neonatal encephalopathy measured by magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1999 Sep. V. 46 (3). P. 287–296.
14. *Barkovich A.J., Westmark K., Partridge C., Sola A., Ferriero D.M.* Perinatal asphyxia. P. MR findings in the first 10 days. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1995 Mar. V. 16 (3). P. 427–438.
15. *Takeoka M., Soman T.B., Yoshii A., Caviness V.S., Jr, Gonzalez R.G., Grant P.E., Krishnamoorthy K.S.* Diffusion-weighted images in neonatal cerebral hypoxic-ischemic injury. *Pediatr Neurol.* 2002 Apr. V. 26 (4). P. 274–281.
16. *Zhu W., Zhong W., Qi J., Yin P., Wang C., Chang L.* Transl. Res. 2008 Nov. V. 152 (5). P. 225–232. Proton magnetic resonance spectroscopy in neonates with hypoxic-ischemic injury and its prognostic value.
17. *Van Doormaal P.J., Meiners L.C., ter Horst H.J., van der Veere C.N., Sijens P.E.* The prognostic value of multivoxel magnetic resonance spectroscopy determined metabolite levels in white and grey matter brain tissue for adverse outcome in term newborns following perinatal asphyxia. *Eur. Radiol.* 2012 Apr. V. 22 (4). P. 772–778. Epub 2011 Nov 7.
18. *Nakajima W., Ishida A., Lange M.S., Gabrielson K.L., Wilson M.A., Martin L.J., Blue M.E., Johnston M.V.* Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat. *J. Neurosci.* 2000 Nov 1. V. 20 (21). P. 7994–8004.
19. *Shankaran S.* Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr. Opin. Pediatr.* 2015 Apr. V. 27 (2). P. 152–157.
20. *Douglas-Escobar M., Weiss M.D.* Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015 Apr. V. 169 (4). P. 397–403.
21. *Saliba E., Fakhri N., Debillon T.* Establishing a hypothermia service for infants with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2015 Apr. V. 20 (2). P. 80–86.
22. *Wallace B.K., Foroutan S., O'Donnell M.E.* Ischemia-induced stimulation of Na–K–Cl co-transport in cerebral microvascular endothelial cells involves AMP kinase. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2011 Aug. V. 301 (2). P. C316–C326.
23. *Chen Y.J., Wallace B.K., Yuen N., Jenkins D.P., Wulff H., O'Donnell M.E.* Blood-brain barrier KCa3.1 channels: evidence for a role in brain Na uptake and edema in ischemic stroke. *Stroke.* 2015 Jan. V. 46 (1). P. 237–244. Epub 2014 Dec 4.
24. *Brillault J., Lam T.I., Rutkowski J.M., Foroutan S., O'Donnell M.E.* Hypoxia effects on cell volume and ion uptake of cerebral microvascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008 Jan. V. 294 (1). P. C88–C96.
25. *Hausmann R., Seidl S., Betz P.* Hypoxic changes in Purkinje cells of the human cerebellum. *Int. J. Legal. Med.* 2007 May. V. 121 (3). P. 175–183.
26. *Bonfoco E., Krainc D., Ankarcrona M., Nicotera P., Lipton S.A.* Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995 Aug 1. V. 92 (16). P. 7162–7166.
27. *Nakajima W., Ishida A., Lange M.S., Gabrielson K.L., Wilson M.A., Martin L.J., Blue M.E., Johnston M.V.* Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration

- after hypoxic ischemia in the newborn rat. *J. Neurosci.* 2000 Nov 1. V. 20 (21). P. 7994–8004.
28. Sun X., Crawford R., Liu C., Luo T., Hu B. *Neurobiol Dis.* Development-dependent regulation of molecular chaperones after hypoxia-ischemia. 2015 Oct. V. 82. P. 123–131.
29. Blomgren K., Leist M., Groc L. Pathological apoptosis in the developing brain. *Apoptosis.* 2007 May. V. 12 (5). P. 993–1010.
30. Portera-Cailliau C., Price D.L., Martin L.J. Excitotoxic neuronal death in the immature brain is an apoptosis-necrosis morphological continuum. *J. Comp. Neurol.* 1997 Feb 3. V. 378 (1). P. 70–87.
31. Northington F.J., Zelaya M.E., O'Riordan D.P., Blomgren K., Flock D.L., Hagberg H., Ferriero D.M., Martin L.J. Failure to complete apoptosis following neonatal hypoxia-ischemia manifests as «continuum» phenotype of cell death and occurs with multiple manifestations of mitochondrial dysfunction in rodent forebrain. *Neuroscience.* 2007 Nov 23. V. 149 (4). P. 822–833.
32. Baburamani A.A., Hurling C., Stolp H., Sobotka K., Gressens P., Hagberg H., Thornton C. Mitochondrial Optic Atrophy (OPA) 1 Processing Is Altered in Response to Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2015 Sep 17. V. 16 (9). P. 22509–22526. Epub 2015 Sep 17.
33. Blomgren K., Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic Biol. Med.* 2006 Feb 1. V. 40 (3). P. 388–397.
34. Wang X., Carlsson Y., Basso E., Zhu C., Rousset C.I., Rasola A., Johansson B.R., Blomgren K., Mallard C., Bernardi P., Forte M.A., Hagberg H. Developmental shift of cyclophilin D contribution to hypoxic-ischemic brain injury. *J. Neurosci.* 2009 Feb 25. V. 29 (8). P. 2588–2596.
35. Cao G., Xing J., Xiao X., Liou A.K., Gao Y., Yin X.M., Clark R.S., Graham S.H., Chen J. Critical role of calpain I in mitochondrial release of apoptosis-inducing factor in ischemic neuronal injury. *J. Neurosci.* 2007 Aug 29. V. 27 (35). P. 9278–9293.
36. Nakajima W., Ishida A., Lange M.S., Gabrielson K.L., Wilson M.A., Martin L.J., Blue M.E., Johnston M.V. Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat. *J. Neurosci.* 2000 Nov 1. V. 20 (21). P. 7994–8004.
37. Wang X., Karlsson J.O., Zhu C., Bahr B.A., Hagberg H., Blomgren K. Caspase-3 activation after neonatal rat cerebral hypoxia-ischemia. *Biol. Neonate.* 2001. V. 79 (3–4). P. 172–179.
38. Rossiter J.P., Anderson L.L., Yang F., Cole G.M. Caspase-3 activation and caspase-like proteolytic activity in human perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Acta Neuropathol.* 2002 Jan. V. 103 (1). P. 66–73.
39. Strasser A., Jost P.J., Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. *Immunity.* 2009 Feb 20. V. 30 (2). P. 180–192.
40. Andrabi S.A., Dawson T.M., Dawson V.L. Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008 Dec. V. 1147. P. 233–241.
41. Mandir A.S., Poitras M.F., Berliner A.R., Herring W.J., Guastella D.B., Feldman A., Poirier G.G., Wang Z.Q., Dawson T.M., Dawson V.L. NMDA but not non-NMDA excitotoxicity is mediated by Poly (ADP-ribose) polymerase. *J. Neurosci.* 2000 Nov 1. V. 20 (21). P. 8005–8011.
42. Ducrocq S., Benjelloun N., Plotkine M., Ben-Ari Y., Charriaut-Marlangue C. Poly (ADP-ribose) synthase inhibition reduces ischemic injury and inflammation in neonatal rat brain. *J. Neurochem.* 2000 Jun. V. 74 (6). P. 2504–2511.
43. Hagberg H., Wilson M.A., Matsushita H., Zhu C., Lange M., Gustavsson M., Poitras M.F., Dawson T.M., Dawson V.L., Northington F., Johnston M.V. PARP-1



- gene disruption in mice preferentially protects males from perinatal brain injury. *J. Neurochem.* 2004 Sep. V. 90 (5). P. 1068–1075.
44. McCullough L.D., Zeng Z., Blizzard K.K., Debchoudhury I., Hurn P.D. Ischemic nitric oxide and poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cerebral ischemia: male toxicity, female protection. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005 Apr. V. 25 (4). P. 502–512.
45. Li H., Pin S., Zeng Z., Wang M.M., Andreasson K.A., McCullough L.D. Sex differences in cell death. *Ann. Neurol.* 2005 Aug. V. 58 (2). P. 317–321.
46. Du L., Hickey R.W., Bayir H., Watkins S.C., Tyurin V.A., Guo F., Kochanek P.M., Jenkins L.W., Ren J., Gibson G., Chu C.T., Kagan V.E., Clark R.S. Starving neurons show sex difference in autophagy. *J. Biol. Chem.* 2009 Jan 23. V. 284 (4). P. 2383–2396.
47. Thompson D.K., Warfield S.K., Carlin J.B., Pavlovic M., Wang H.X., Bear M., Kean M.J., Doyle L.W., Egan G.F., Inder T.E. Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant. *Brain.* 2007 Mar. V. 130 (Pt 3). P. 667–677.
48. Ment L.R., Vohr B.R., Makuch R.W., Westerveld M., Katz K.H., Schneider K.C., Duncan C.C., Ehrenkranz R., Oh W., Philip A.G., Scott D.T., Allan W.C. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J. Pediatr.* 2004 Dec. V. 145 (6). P. 832–834.
49. Thomazi A.P., Boff B., Pires T.D., Godinho G., Battú C.E., Gottfried C., Souza D.O., Salbego C., Wofchuk S.T. Profile of glutamate uptake and cellular viability in hippocampal slices exposed to oxygen and glucose deprivation: developmental aspects and protection by guanosine. *Brain Res.* 2008 Jan 10. V. 1188. P. 233–240.
50. Johnston M.V. Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol.* 2005 Jul. V. 15 (3). P. 234–240.
51. McDonald J.W., Silverstein F.S., Johnston M.V. Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. *Neurosci. Lett.* 1990 Feb 5. V. 109 (1-2). P. 234–238.
52. McDonald J.W., Silverstein F.S., Johnston M.V. Neuroprotective effects of MK-801, TCP, PCP and CPP against N-methyl-D-aspartate induced neurotoxicity in an in vivo perinatal rat model. *Brain Res.* 1989 Jun 19. V. 490 (1). P. 33–40.
53. McDonald J.W., Johnston M.V. Pharmacology of N-methyl-D-aspartate-induced brain injury in an in vivo perinatal rat model. *Synapse.* 1990. V. 6 (2). P. 179–188.
54. McDonald J.W., Roeser N.F., Silverstein F.S., Johnston M.V. Quantitative assessment of neuroprotection against NMDA-induced brain injury. *Exp. Neurol.* 1989 Dec. V. 106 (3). P. 289–296.
55. Talos D.M., Fishman R.E., Park H., Folkerth R.D., Follett P.L., Volpe J.J., Jensen F.E. Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. I. Rodent cerebral white matter and cortex. *J. Comp. Neurol.* 2006 Jul 1. V. 497 (1). P. 42–60.
56. McCarran W.J., Goldberg M.P. White matter axon vulnerability to AMPA/kainate receptor-mediated ischemic injury is developmentally regulated. *J. Neurosci.* 2007 Apr 11. V. 27 (15). P. 4220–4229.
57. Deng W., Rosenberg P.A., Volpe J.J., Jensen F.E. Calcium-permeable AMPA/kainate receptors mediate toxicity and preconditioning by oxygen-glucose deprivation in oligodendrocyte precursors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003 May 27. V. 100 (11). P. 6801–6806.
58. Johnston M.V., Ferriero D.M., Vannucci S.J., Hagberg H. Models of cerebral palsy: which ones are best? *J. Child. Neurol.* 2005 Dec. V. 20 (12). P. 984–987.

59. McDonald J.W., Trescher W.H., Johnston M.V. Susceptibility of brain to AMPA induced excitotoxicity transiently peaks during early postnatal development. *Brain Res.* 1992 Jun 26. V. 583 (1-2). P. 54–70.
60. Dammann O., O'Shea T.M. Cytokines and perinatal brain damage. *Clin Perinatol.* 2008 Dec. V. 35 (4). P. 643–663.
61. Bartha A.I., Foster-Barber A., Miller S.P., Vigneron D.B., Glidden D.V., Barkovich A.J., Ferriero D.M. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res.* 2004 Dec. V. 56 (6). P. 960–966.
62. Bona E., Andersson A.L., Blomgren K., Gilland E., Puka-Sundvall M., Gustafson K., Hagberg H. Chemokine and inflammatory cell response to hypoxia-ischemia in immature rats. *Pediatr Res.* 1999 Apr. V. 45 (4 Pt 1). P. 500–509.
63. Hedtjörn M., Mallard C., Hagberg H. Inflammatory gene profiling in the developing mouse brain after hypoxia-ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004 Dec. V. 24 (12). P. 1333–1351.
64. Wang X., Hagberg H., Nie C., Zhu C., Ikeda T., Mallard C. Dual role of intrauterine immune challenge on neonatal and adult brain vulnerability to hypoxia-ischemia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007 Jun. V. 66 (6). P. 552–561.
65. Lafemina M.J., Sheldon R.A., Ferriero D.M. Acute hypoxia-ischemia results in hydrogen peroxide accumulation in neonatal but not adult mouse brain. *Pediatr Res.* 2006 May. V. 59 (5). P. 680–683.
66. Hagberg H., Andersson P., Lacarewicz J., Jacobson I., Butcher S., Sandberg M. Extracellular adenosine, inosine, hypoxanthine, and xanthine in relation to tissue nucleotides and purines in rat striatum during transient ischemia. *J. Neurochem.* 1987 Jul. V. 49 (1). P. 227–231.
67. Guglielmo M., Aragno M., Autelli R., Giliberto L., Novo E., Colombatto S., Danni O., Parola M., Smith M.A., Perry G., Tamagno E., Tabaton M. The upregulation of BACE1 mediated by hypoxia and ischemic injury: role of oxidative stress and HIF1alpha. *J. Neurochem.* 2009 Feb. V. 108 (4). P. 1045–1056.
68. Viñas J.L., Sola A., Hotter G. Mitochondrial NOS upregulation during renal I/R causes apoptosis in a peroxynitrite-dependent manner. *Kidney Int.* 2006 Apr. V. 69 (8). P. 1403–1409.
69. Ishida A., Ishiwa S., Trescher W.H., Nakajima W., Lange M.S., Blue M.E., Johnston M.V. Delayed increase in neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity in thalamus and other brain regions after hypoxic-ischemic injury in neonatal rats. *Exp. Neurol.* 2001 Apr. V. 168 (2). P. 323–333.
70. Blomgren K., Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic Biol. Med.* 2006 Feb 1. V. 40 (3). P. 388–397.
71. Boya P., Gonzalez-Polo R.A., Poncet D., Andreau K., Vieira H.L., Roumier T., Perfettini J.L., Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization is a critical step of lysosome-initiated apoptosis induced by hydroxychloroquine. *Oncogene.* 2003 Jun 19. V. 22 (25). P. 3927–3936.
72. Ferriero D.M., Holtzman D.M., Black S.M., Sheldon R.A. Neonatal mice lacking neuronal nitric oxide synthase are less vulnerable to hypoxic-ischemic injury. *Neurobiol Dis.* 1996 Feb. V. 3 (1). P. 64–71.
73. Muramatsu K., Sheldon R.A., Black S.M., Täuber M., Ferriero D.M. Nitric oxide synthase activity and inhibition after neonatal hypoxia ischemia in the mouse brain. *Brain Res. Dev.* 2000 Oct 28. V. 123 (2). P. 119–127.
74. Kaminski A., Kasch C., Zhang L., Kumar S., Sponholz C., Choi Y.H., Ma N., Liebold A., Ladilov Y., Steinhoff G., Stamm C. Endothelial nitric oxide synthase mediates protective effects of hypoxic preconditioning in lungs. *Respir Physiol. Neurobiol.* 2007 Mar 15. V. 155 (3). P. 280–285.

75. Huang Z., Huang P.L., Ma J., Meng W., Ayata C., Fishman M.C., Moskowitz M.A. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996 Sep. V. 16 (5). P. 981–987.
76. Van Laerhoven H., de Haan T.R., Offringa M., Post B., van der Lee J.H. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics.* 2013 Jan. V. 131 (1). P. 88–98. Epub 2012 Dec 17.
77. Lv H., Wang Q., Wu S., Yang L., Ren P., Yang Y., Gao J., Li L. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta.* 2015 Oct 23. V. 450. P. 282–297. Epub 2015 Aug 28.
78. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264808?term=Cord+Blood++HIE&rank=11>.
79. Tania Nanavati, Nirupama Seemaladinne, Michael Regier, Panitan Yossuck, Paola Pergamia. Can We Predict Functional Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy by the Combination of Neuroimaging and Electroencephalography? *Pediatr Neonatol.* 2015 Oct. V. 56 (5). P. 307–316.
80. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02019147?term=Cord+Blood++HIE&rank=9>
81. Allen K.A., Brandon D.H. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2011 Sep 1. V. 11 (3). P. 125–133.
82. Wang B., Armstrong J.S., Reyes M., Kulikowicz E., Lee J.H., Spicer D., Bhalala U., Yang Z.J., Koehler R.C., Martin L.J., Lee J.K. White matter apoptosis is increased by delayed hypothermia and rewarming in a neonatal piglet model of hypoxic ischemic encephalopathy. *Neuroscience.* 2016 Mar 1. V. 316. P. 296–310.
83. Wassink G., Gunn E.R., Drury P.P., Bennet L., Gunn A.J. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci.* 2014. V. 8. P. 40.
84. Kimura A., Sakurada S., Ohkuni H., Todome Y., Kurata K. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med.* 2002 Jul. V. 30 (7). P. 1499–1502.
85. Hassell K.J., Ezzati M., Alonso-Alconada D., Hausenloy D.J., Robertson N.J. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Nov. V. 100 (6). P. F541–F552.
86. Rossouw G., Irlam J., Horn A.R. Therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy using low-technology methods: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015 Dec. V. 104 (12). P. 1217–1228.
87. Shah P.S. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Oct. V. 15 (5). P. 238–246.
88. Azzopardi D., Strohm B., Edwards A.D., Halliday H., Juszczak E., Levene M., Thoresen M., Whitelaw A., Brocklehurst P. Steering Group and TOBY Cooling Register participants. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Jul. V. 94 (4). P. F260–F264.
89. Azzopardi D., Strohm B., Linsell L., Hobson A., Juszczak E., Kurinczuk J.J., Brocklehurst P., Edwards A.D., UK TOBY Cooling Register. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK-analysis of national data. *PLoS One.* 2012. V. 7 (6). P. e38504.
90. Osredkar D., Thoresen M., Maes E., Flatebø T., Elstad M., Sabir H. Hypothermia is not neuroprotective after infection-sensitized neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation.* 2014 Apr. V. 85 (4). P. 567–572.
91. Villa P., Bigini P., Mennini T., Agnello D., Laragione T., Cagnotto A., Viviani B., Marinovich M., Cerami A., Coleman T.R., Brines M., Ghezzi P. Erythropoietin

- selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *J. Exp. Med.* 2003 Sep 15. V. 198 (6). P. 971–975.
92. Wang L., Zhang Z., Wang Y., Zhang R., Chopp M. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. *Stroke*. 2004 Jul. V. 35 (7). P. 1732–1737.
93. Juul S.E. Hypothermia plus erythropoietin for neonatal neuroprotection? Commentary on Fan et al. and Fang et al. *Pediatr Res.* 2013 Jan. V. 73 (1). P. 10–11.
94. Juul S.E., Yachnis A.T., Rojiani A.M., Christensen R.D. Pediatr Dev Pathol. Immunohisto-chemical localization of erythropoietin and its receptor in the developing human brain. 1999 Mar–Apr. V. 2 (2). P. 148–158.
95. Wu Y.W., Bauer L.A., Ballard R.A., Ferriero D.M., Glidden D.V., Mayock D.E., Chang T., Durand D.J., Song D., Bonifacio S.L., Gonzalez F.F., Glass H.C., Juul S.E. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics*. 2012 Oct. V. 130 (4). P. 683–691.
96. Kumral A., Uysal N., Tugyan K., Sonmez A., Yilmaz O., Gokmen N., Kiray M., Genc S., Duman N., Koroglu T.F., Ozkan H., Genc K. Erythropoietin improves longterm spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Behav Brain Res.* 2004 Aug 12. V. 153 (1). P. 77–86.
97. Gonzalez F.F., Abel R., Almlı C.R., Mu D., Wendland M., Ferriero D.M. Erythropoietin sustains cognitive function and brain volume after neonatal stroke. *Dev Neurosci.* 2009. V. 31 (5). P. 403–411.
98. Zhu C., Kang W., Xu F., Cheng X., Zhang Z., Jia L., Ji L., Guo X., Xiong H., Simbruner G., Blomgren K., Wang X. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009 Aug. V. 124 (2). P. e218–e226.
99. Rogers E.E., Bonifacio S.L., Glass H.C., Juul S.E., Chang T., Mayock D.E., Durand D.J., Song D., Barkovich A.J., Ballard R.A., Wu Y.W. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2014 Nov. V. 51 (5). P. 657–662.
100. Elmahdy H., El-Mashad A.R., El-Bahrawy H., El-Gohary T., El-Barbary A., Aly H. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics*. 2010 May. V. 125 (5). P. e1135–e1142.
101. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01913340>
102. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01732146>
103. Leuchter R.H., Gui L., Poncet A., Hagmann C., Lodygensky G.A., Martin E., Koller B., Darque A., Bucher H.U., Huppi P.S. Association between early administration of high-dose erythropoietin in preterm infants and brain MRI abnormality at term-equivalent age. *JAMA*. 2014. V. 312 (8). P. 817–824.
104. Ohls R.K., Kamath-Rayne B.D., Christensen R.D., Wiedmeier S.E., Rosenberg A., Fuller J., Conra Backstrom Lacy, Mahshid Roohi, Lambert D.K., Burnett J.J., Barbara Pruckler, Hannah Peceny, Cannon D.C., Lowe J.R. Cognitive Outcomes of Preterm Infants Randomized to Darbepoetin, Erythropoietin, or Placebo. *Pediatrics*. 2014 June. V. 133 (6). P. 1023–1030.
105. Dworschak M. Pharmacologic neuroprotection – is xenon the light at the end of the tunnel? *Crit Care Med.* 2008 Aug. V. 36 (8). P. 2477–2479.
106. Istaphanous G.K., Loepke A.W. General anesthetics and the developing brain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009 Jun. V. 22 (3). P. 368–373.
107. David H.N., Haelewyn B., Rouillon C., Lecoq M., Chazalviel L., Apiou G., Risso J.J., Lemaire M., Abraini J.H.. Neuroprotective effects of xenon: a therapeutic window of opportunity in rats subjected to transient cerebral ischemia. *FASEB J.* 2008 Apr. V. 22 (4). P. 1275–1286.

108. Ma D., Hossain M., Chow A., Arshad M., Battson R.M., Sanders R.D., Mehmet H., Edwards A.D., Franks N.P., Maze M. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann. Neurol.* 2005 Aug. V. 58 (2). P. 182–193.
109. Thoresen M., Hobbs C.E., Wood T., Chakkarapani E., Dingley J. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *Cereb. Blood Flow Metab.* 2009 Apr. V. 29 (4). P. 707–714.
110. Dingley J., Tooley J., Liu X., Scull-Brown E., Elstad M., Chakkarapani E., Sabir H., Thoresen M. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics.* 2014 May. V. 133 (5). P. 809–818.
111. Azzopardi D., Robertson N.J., Bainbridge A., Cady E., Charles-Edwards G., Deierl A., Fagiolo G., Franks N.P., Griffiths J., Hajnal J., et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 Dec 18.
112. Alonso-Alconada D., Alvarez A., Arteaga O., Martínez-Ibargüen A., Hilario E. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J. Mol. Sci.* 2013 Apr 29. V. 14 (5). P. 9379–9395.
113. Carloni S., Perrone S., Buonocore G., Longini M., Proietti F., Balduini W. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J. Pineal Res.* 2008 Mar. V. 44 (2). P. 157–164.
114. Robertson N.J., Faulkner S., Fleiss B., Bainbridge A., Andorka C., Price D., Powell E., Lecky-Thompson L., Thei L., Chandrasekaran M., Hristova M., Cady E.B., Gressens P., Golay X., Raivich G. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain.* 2013 Jan. V. 136 (Pt 1). P. 90–105.
115. Aly H., Elmahdy H., El-Dib M., Rowisha M., Awany M., El-Gohary T., Elbatch M., Hamisa M., El-Mashad A.R. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J. Perinatol.* 2015 Mar. V. 35 (3). P. 186–191.
116. Hawwa A.F., McElroy J.C., Middleton B., Arendt J., Arichi T., Gressens P., Edwards A.D. Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants. *Merchant N.M., Azzopardi D.V., Br. J. Clin Pharmacol.* 2013 Nov. V. 76 (5). P. 725–733.
117. Shea K.L., Palanisamy A. What can you do to protect the newborn brain? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2015 Jun. V. 28 (3). P. 261–266.
118. Zalewska T., Jaworska J., Ziemka-Nalecz M. Current and experimental pharmacological approaches in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr. Pharm. Des.* 2015. V. 21 (11). P. 1433–1439.
119. Liao Y., Cotten M., Tan S., Kurtzberg J., Cairo M.S. Rescuing the neonatal brain from hypoxic injury with autologous cord blood. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Jul. V. 48 (7). P. 890–900.
120. Sun J., Allison J., McLaughlin C., Sledge L., Waters-Pick B., Wease S., Kurtzberg J. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. *Transfusion.* 2010 Sep. V. 50 (9). P. 1980–1987.
121. Escolar M.L., Poe M.D., Provenzale J.M., Richards K.C., Allison J., Wood S., Wenger D.A., Pietryga D., Wall D., Champagne M., Morse R., Krivit W., Kurtzberg J. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N. Engl. J. Med.* 2005 May 19. V. 352 (20). P. 2069–2081.
122. Cotten C.M., Murtha A.P., Goldberg R.N., Grotegut C.A., Smith P.B., Goldstein R.F., Fisher K.A., Gustafson K.E., Waters-Pick B., Swamy G.K., Rattray B., Tan S.,

- Kurtzberg J. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.* 2014 May. V. 164 (5). P. 973–979.e1.
123. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593242?term=NCT00593242&rank=1>
124. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256618?term=Cord+Blood++HIE&rank=7>
125. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434965?term=Cord+Blood++HIE&rank=2>
126. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02455830?term=Cord+Blood++HIE&rank=8>
127. Doycheva D., Shih G., Chen H., Applegate R., Zhang J.H., Tang J. Granulocyte-colony stimulating factor in combination with stem cell factor confers greater neuroprotection after hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rats than a solitary treatment. *Transl. Stroke Res.* 2013 Apr. V. 4 (2). P. 171–178.
128. Katsuragi S., Ikeda T., Date I., Shingo T., Yasuhara T., Mishima K., Aoo N., Harada K., Egashira N., Iwasaki K., Fujiwara M., Ikenoue T. Implantation of encapsulated glial cell line-derived neurotrophic factor-secreting cells prevents long-lasting learning impairment following neonatal hypoxic-ischemic brain insult in rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005 Apr. V. 192 (4). P. 1028–1037.
129. Shank R.P., Gardocki J.F., Streeter A.J., Maryanoff B.E. An overview of the pre-clinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia.* 2000. V. 41. Suppl 1. P. S3–S9.
130. Ozyener F., Çetinkaya M., Alkan T., Gören B., Kafa I.M., Kurt M.A., Koksai N. Neuroprotective effects of melatonin administered alone or in combination with topiramate in neonatal hypoxic-ischemic rat model. *Restor Neurol Neurosci.* 2012. V. 30 (5). P. 435–444.
131. Noh M.R., Kim S.K., Sun W., Park S.K., Choi H.C., Lim J.H., Kim I.H., Kim H.J., Kim H., Eun B.L. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp. Neurol.* 2006 Oct. V. 201 (2). P. 470–478.
132. Sfaello I., Baud O., Arzimanoglou A., Gressens P. Topiramate prevents excitotoxic damage in the newborn rodent brain. *Neurobiol Dis.* 2005 Dec. V. 20 (3). P. 837–848.
133. Luca Filippi, Patrizio Fiorini, Marta Daniotti, Serena Catarzi, Sara Savell et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). *BMC Pediatr.* 2012. V. 12. P. 144. Published online 2012 September 5. doi: 10.1186/1471-2431-12-144
134. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01765218?term=NCT01765218&rank=1>
135. Zeevalk G.D., Nicklas W.J. Evidence that the loss of the voltage-dependent  $Mg^{2+}$  block at the N-methyl-D-aspartate receptor underlies receptor activation during inhibition of neuronal metabolism. *J. Neurochem.* 1992 Oct. V. 59 (4). P. 1211–1220.
136. Sugimoto J., Romani A.M., Valentin-Torres A.M., Luciano A.A., Ramirez Kitchen C.M., Funderburg N., Mesiano S., Bernstein H.B. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol.* 2012 Jun 15. V. 188 (12). P. 6338–6346.
137. Hoffman D.J., Marro P.J., McGowan J.E., Mishra O.P., Delivoria-Papadopoulos M. Protective effect of  $MgSO_4$  infusion on nmda receptor binding characteristics during cerebral cortical hypoxia in the newborn piglet. *Brain Res.* 1994 Apr 25. V. 644 (1). P. 144–149.
138. Shokry M., Elsedfy G.O., Bassiouny M.M., Anmin M., Abozid H. Effects of antenatal magnesium sulfate therapy on cerebral and systemic hemodynamics in preterm newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Jun. V. 89 (6). P. 801–806.

139. *Conde-Agudelo A., Romero R.* Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2009 Jun. V. 200 (6). P. 595–609.
140. *Zhu H., Meloni B.P., Bojarski C., Knuckey M.W., Knuckey N.W.* Postischemic modest hypothermia (35 degrees C) combined with intravenous magnesium is more effective at reducing CA1 neuronal death than either treatment used alone following global cerebral ischemia in rats. *Exp. Neurol.* 2005 Jun. V. 193 (2). P. 361–368.
141. *Tataranno M.L., Perrone S., Longini M., Buonocore G.* Oxid Med Cell Longev. New antioxidant drugs for neonatal brain injury. 2015. P. 108251. doi: 10.1155/2015/108251.
142. *Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S., Saver J.L.* Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Current Treatment Options in Neurology.* 2003. V. 5 (5). P. 367–375.
143. *Costantine M.M., Weiner S.J.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology.* 2009. V. 114 (2, part 1). P. 354–364.
144. *Magee L., Sawchuck D., Synnes A., von Dadelszen P.* SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J. Obstet Gynaecol Can.* 2011 May. V. 33 (5). P. 516–529.
145. *Ramsey P.S., Rouse D.J.* Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Semin Perinatol.* 2001 Aug. V. 25 (4). P. 236–247.
146. *Galinsky R., Bennet L., Groenendaal F., Lear C.A., Tan S., van Bel F., Juul S.E., Robertson N.J., Mallard C., Gunn A.J.* Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in preclinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci.* 2014. V. 36 (2). P. 73–82.
147. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646619?term=NCT01646619&rank=1>
148. *Levene M., Blennow M., Whitelaw A., Hankø E., Fellman V., Hartley R.* Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 1995 Nov. V. 73 (3). P. F174–F177.
149. *Robertson N.J., Tan S., Groenendaal F., van Bel F., Juul S.E., Bennet L., Derrick M., Back S.A., Valdez R.C., Northington F., Gunn A.J., Mallard C.* Which neuroprotective agents are ready for bench to bedside translation in the newborn infant? *J. Pediatr.* 2012 Apr. V. 160 (4). P. 544–552.e4.
150. *Peeters-Scholte C., Braun K., Koster J., Kops N., Blomgren K., Buonocore G., van Buul-Offers S., Hagberg H., Nicolay K., van Bel F., Groenendaal F.* Effects of allopurinol and deferoxamine on reperfusion injury of the brain in newborn piglets after neonatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 2003 Oct. V. 54 (4). P. 516–522.
151. *Marro P.J., Mishra O.P., Delivoria-Papadopoulos M.* Effect of allopurinol on brain adenosine levels during hypoxia in newborn piglets. *Brain. Res.* 2006 Feb 16. V. 1073–1074. P. 444–450.
152. *Palmer C., Towfighi J., Roberts R.L., Heitjan D.F.* Allopurinol administered after inducing hypoxia-ischemia reduces brain injury in 7-day-old rats. *Pediatr Res.* 1993 Apr. V. 33 (4 Pt 1). P. 405–411.
153. *Peeters C., Hoelen D., Groenendaal F., van Bel F., Bär D.* Deferoxamine, allopurinol and oxypurinol are not neuroprotective after oxygen/glucose deprivation in an organotypic hippocampal model, lacking functional endothelial cells. *Brain. Res.* 2003 Feb 14. V. 963 (1-2). P. 72–80.
154. *Benders M.J., Bos A.F., Rademaker C.M., Rijken M., Torrance H.L., Groenendaal F., van Bel F.* Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after

- severe birth asphyxia. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2006 May. V. 91 (3). P. F163–F165.
155. Kaandorp J.J., van Bel F., Veen S., Derks J.B., Groenendaal F., Rijken M., Roze E., Venema M.M., Rademaker C.M., Bos A.F., Benders M.J. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-up of two randomised controlled trials. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2012 May. V. 97 (3). P. F162–F166.
156. Juul S.E., Ferriero D.M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. Clin. Perinatol. 2014 Mar. V. 41 (1). P. 119–131.
157. Kaandorp J.J., Benders M.J., Schuit E., Rademaker C.M., Oudijk M.A., Porath M.M. et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo controlled trial. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2015 May. V. 100 (3). P. F216–F223.
158. Torrance H.L., Benders M.J., Derks J.B., Rademaker C.M., Bos A.F., Van Den Berg P., Longini M., Buonocore G., Venegas M., Baquero H., Visser G.H., Van Bel F. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S-100B. Pediatrics. 2009 Jul. V. 124 (1). P. 350–357.
159. Gunes T., Ozturk M.A., Koklu E., Kose K., Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. Pediatr Neurol. 2007 Jan. V. 36 (1). P. 17–24.
160. Effects of postresuscitation N-acetylcysteine on cerebral free radical production and perfusion during reoxygenation of hypoxic newborn piglets. Lee T.F., Tymaŭichuk C.N., Bigam D.L., Cheung P.Y. Pediatr Res. 2008 Sep. V. 64 (3). P. 256–261.
161. Aremu D.A., Madejczyk M.S., Ballatori N. N-acetylcysteine as a potential antidote and biomonitoring agent of methylmercury exposure. Environ Health Perspect. 2008 Jan. V. 116 (1). P. 26–31.
162. Wang X., Svedin P., Nie C., Lapatto R., Zhu C., Gustavsson M., Sandberg M., Karlsson J.O., Romero R., Hagberg H., Mallard C. N-acetylcysteine reduces lipopolysaccharide-sensitized hypoxic-ischemic brain injury. Ann Neurol. 2007 Mar. V. 61 (3). P. 263–271.
163. Jenkins D.D., Wiest D.B., Mulvihill D.M., Hlavacek A.M., Majstoravich S.J., Brown T.R., Taylor J.J., Buckley J.R., Turner R.P., Rollins L.G., et al. Fetal and Neonatal Effects of N-Acetylcysteine When Used for Neuroprotection in Maternal Chorioamnionitis. J. Pediatr. 2016 Jan. V. 168. P. 67–76.
164. Marzocchi B., Perrone S., Paffetti P., Magi B., Bini L., Tani C., Longini M., Buonocore G. Nonprotein-bound iron and plasma protein oxidative stress at birth. Pediatr Res. 2005 Dec. V. 58 (6). P. 1295–1299.
165. Wayenberg J.L., Ransy V., Vermeylen D., Damis E., Bottari S.P. Nitrated plasma albumin as a marker of nitrative stress and neonatal encephalopathy in perinatal asphyxia. Free Radic Biol. Med. 2009 Oct 1. V. 47 (7). P. 975–982.
166. Liu Y., Belayev L., Zhao W., Busto R., Belayev A., Ginsberg M.D. Neuroprotective effect of treatment with human albumin in permanent focal cerebral ischemia: histopathology and cortical perfusion studies. Eur. J. Pharmacol. 2001 Oct 5. V. 428 (2). P. 193–201.
167. Ginsberg M.D., Hill M.D., Palesch Y.Y., Ryckborst K.J., Tamariz D. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke-I: Physiological responses and safety results. Stroke. 2006 Aug. V. 37 (8). P. 2100–2106.
168. van Velthoven C.T., Heijnen C.J., van Bel F., Kavelaars A. Osteopontin enhances endogenous repair after neonatal hypoxic-ischemic brain injury. Stroke. 2011 Aug. V. 42 (8). P. 2294–2301.



169. Chen W., Ma Q., Suzuki H., Hartman R., Tang J., Zhang J.H. Osteopontin reduced hypoxia-ischemia neonatal brain injury by suppression of apoptosis in a rat pup model. *Stroke*. 2011 Mar. V. 42 (3). P. 764–769.
170. Albertsson A.M., Zhang X., Leavenworth J., Bi D., Nair S., Qiao L., Hagberg H., Mallard C., Cantor H., Wang X. The effect of osteopontin and osteopontin-derived peptides on preterm brain injury. *J. Neuroinflammation*. 2014 Dec 3. V. 11. P. 197.
171. Bonestroo H.J., Nijboer C.H., van Velthoven C.T., van Bel F., Heijnen C.J. The neonatal brain is not protected by osteopontin peptide treatment after hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci*. 2015. V. 37 (2). P. 142–152.
172. Fathali N., Khatibi N.H., Ostrowski R.P., Zhang J.H. The evolving landscape of neuroinflammation after neonatal hypoxia-ischemia. *Acta Neurochir Suppl*. 2011. V. 111. P. 93–100.
173. Veldhuis W.B., Floris S., van der Meide P.H., Vos I.M., de Vries H.E., Dijkstra C.D., Bär P.R., Nicolay K. Interferon-beta prevents cytokine-induced neutrophil infiltration and attenuates blood-brain barrier disruption. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2003 Sep. V. 23 (9). P. 1060–1069.
174. Inácio A.R., Liu Y., Clausen B.H., Svensson M., Kucharz K., Yang Y., Stankovich T., Khorrooshi R., Lambertsen K.L., Issazadeh-Navikas S., et al. J Neuroinflammation. Endogenous IFN- $\beta$  signaling exerts antiinflammatory actions in experimentally induced focal cerebral ischemia. 2015 Nov 18. V. 12. P. 211.
175. Maier C.M., Yu F., Nishi T., Lathrop S.J., Chan P.H. Interferon-beta fails to protect in a model of transient focal stroke. *Stroke*. 2006 Apr. V. 37 (4). P. 1116–1119.
176. Bogoyevitch M.A., Boehm I., Oakley A., Kettermann A.J., Barr R.K. Targeting the JNK MAPK cascade for inhibition: basic science and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Mar 11. V. 1697 (1-2). P. 89–101.
177. Dhanasekaran D.N., Reddy E.P. JNK signaling in apoptosis. *Oncogene*. 2008 Oct 20. V. 27 (48). P. 6245–6251.
178. Nijboer C.H., Heijnen C.J., Groenendaal F., van Bel F., Kavelaars A. Alternate pathways preserve tumor necrosis factor-alpha production after nuclear factor-kappaB inhibition in neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Stroke*. 2009 Oct. V. 40 (10). P. 3362–3368.
179. Nijboer C.H., Bonestroo H.J., Zijlstra J., Kavelaars A., Heijnen C.J. Mitochondrial JNK phosphorylation as a novel therapeutic target to inhibit neuroinflammation and apoptosis after neonatal ischemic brain damage. *Neurobiol Dis*. 2013 Jun. V. 54. P. 432–444.
180. Noor J.I., Ikeda T., Mishima K., Aoo N., Ohta S., Egashira N., Iwasaki K., Fujiwara M., Ikenoue T. Short-term administration of a new free radical scavenger, edaravone, is more effective than its long-term administration for the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Stroke*. 2005 Nov. V. 36 (11). P. 2468–2474.
181. Takizawa Y., Miyazawa T., Nonoyama S., Goto Y., Itoh M. Edaravone inhibits DNA peroxidation and neuronal cell death in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy model rat. *Pediatr Res*. 2009 Jun. V. 65 (6). P. 636–641.
182. Noor J.I., Ueda Y., Ikeda T., Ikenoue T. Edaravone inhibits lipid peroxidation in neonatal hypoxic-ischemic rats: an in vivo microdialysis study. *Neurosci Lett*. 2007 Feb 27. V. 414 (1). P. 5–9.
183. Ni X., Yang Z.J., Carter E.L., Martin L.J., Koehler R.C. Striatal neuroprotection from neonatal hypoxia-ischemia in piglets by antioxidant treatment with EUK-134 or edaravone. *Dev Neurosci*. 2011. 33 (3-4). P. 299–311.

### **Глава 3. Нейроонтогенез, нейропластичность и абилитация детей с перинатальным поражением ЦНС**

**Г. А. Каркашадзе, О. В. Клочкова, А. В. Аникин, Е. П. Зимина,  
О. И. Маслова, Г. В. Яцык, Ю. В. Ермолина**

**Х**орошо известно, что развитие мозга, начиная с закладки и завершая морфофункциональным созреванием корковых центров, проходит через последовательные стадии: нейруляцию, пролиферацию нейронов, нейрональную миграцию и нейрональную организацию. Однако знания о механизмах, факторах влияния и возрастных аспектах различных процессов онтогенеза постоянно дополняются новыми сведениями. Поэтому всегда актуальна задача компоновки этого массива информации в целостно воспринимаемый комплекс знаний, адаптированный к клиническим аспектам детской неврологической практики.

Образование нервной трубки (нейруляция) происходит на 3–4-й неделе гестации, далее через проэнцефалическую стадию развития (образование переднего мозга) на 3-м месяце беременности заканчивается формирование конечного мозга, в котором уже заложены отделы больших полушарий [1]. Пролиферация (рождение) нейронов происходит в пролиферативных зонах – к ним относят вентрикулярную зону нервной трубки (филогенетически более древнюю) и перивентрикулярную зону – более молодую, из которой в будущем образуется неокортекс. Ранние клетки, которые получили название клеток-основательниц, путем деления образуют стволовые клетки и клетки-предшественники [2]. В дальнейшем из нейробластов образуются нейроны. При этом часть клеток-предшественников может сохраняться в неделимом виде длительное время постнатально и включаться в образование нейронов в детском и даже взрослом возрасте, позволяя таким образом говорить о постнатальном нейрогенезе. Соответственно, процесс пролиферации растянут по времени, но его пик приходится на период со 2-го по 5-й месяцы беременности. После образования нейроны мигрируют из зоны пролиферации в конечные зоны своей локализации, туда, где они будут

функционировать. Процесс нейрональной миграции достаточно сложен и в последнее время появилось много новой информации о его механизмах. В частности установлено, что механизм миграции нейронов различается для различных зон мозга. Для таламуса и других стволовых структур характерна миграция по типу пассивного замещения, когда вновь образовавшиеся нейроны смещают старые нейроны – в таких структурах наиболее старые клетки оказываются на внешней стороне. Для коры больших полушарий актуален другой путь миграции. Один предшественник нейрона дает начало примерно ста нейронам, которые мигрируют вверх к коре через весь мозг по радиальному отростку радиальной глиальной клетки, как по канату. Наиболее поверхностно в таком случае оказываются наиболее молодые нейроны, которые мигрируют дальше более «пожилых» нейронов. Исходя из этого, ученый, предложивший модель радиальной единицы – Паско Ракич, установил, что одна клетка-предшественник создает радиальную вертикальную колонку из ста нейронов-потомков [3]. Площадь коры головного мозга зависит не от количества нейронов в радиальной колонке, а от количества радиальных колонок, т.е. от количества клеток-предшественников, которые образовались в пролиферативной стадии и дали затем начало радиальным колонкам.

Поэтому площадь коры головного мозга в большей степени зависит от более ранних пролиферативных стадий, которые завершаются к III триместру беременности. Основной нейрональный каркас коры больших полушарий и всего мозга, начиная с пролиферации нейронов и заканчивая их миграцией, окончательно формируется к рождению и в течение последующего процесса взросления человека нейроны не меняют своего местоположения. Большинство нейронов уже присутствует в мозге к 7-му месяцу внутриутробного развития [6]. Хорошо известно, что нарушения нейрональной миграции лежат в основе целого ряда пороков развития мозга. Однако по современным данным нарушения миграции могут лежать в основе и неорганических нарушений, таких, например, как дислексии [7].

Формирование извилин зависит не только от количества клеток-основательниц в пролиферативной зоне, но и от извивающихся аксональных отростков радиальной глии, в том числе от их долговечности и прочности. По этим отросткам мигрируют не только нейроны коры, но и вставочные интернейроны. Формирование основных борозд и извилин начинается с 15-й недели, к 28-й неделе видны основные борозды, а все борозды и извилины вторичного порядка формируются к моменту рождения [8]. Экспрессия генов, регулирующих образование и рост радиальной глии у приматов и человека, совпадает с началом кортикогенеза антенатально, в то время как у грызунов – только после рождения, что подтверждает роль радиальной глии в формировании извилин человеческого мозга [9].

Многочисленные исследования показали, что изменение экспрессии генов в стволовых клетках пролиферативных зон может менять площади поверхностей различных корковых зон.

К примеру, удаление обеих копий каспазы 9, что ведет к расширению пула предшественников, у мыши-полевки привело к увеличению числа радиальных колонн, и поверхность коры стала более извилистой по сравнению с контрольной мышью из того же помета [10]. В еще одном исследовании сравнивали трансгенную мышь-полевку с экспрессией  $\Delta 90\beta$ -катенин-GFP связанного белка в нейронах-предшественниках и контрольную мышь из одного помета. Уже на 15-й день у зародышей трансгенных животных передний мозг увеличивается в целом, увеличиваются также и площадь поверхности коры и ее складчатость [11].

Установлено, что развитие лобных и сенсорных корковых полей зависит от дифференцированного действия генов *Fgf874* и *Fgf 1775,76*, и было показано, как одна область, например, лобной коры, может расширяться независимо от скорости роста других областей коры больших полушарий [12, 13]. Тот факт, что в настоящее время можно увеличить и/или дублировать отдельные citoархитектонические области в коре головного мозга методом генной манипуляции, открывает беспрецедентную возможность для изучения того, как эти citoархитектонические карты развиваются у каждого человека. Следующий шаг ученых – это поиск дополнительных генов и морфорегуляторных молекул, которые могут быть вовлечены в корковую спецификацию, а также разработка экспериментальной модели коркового дисгенеза на животных, которые бы имитировали определенные генетические или приобретенные корковые расстройства у человека [14]. Очевидно, что увеличения числа нейронов, радиальных колонн и citoархитектонических полей недостаточно, чтобы объяснить множество функциональных связей и нейрональных соединений. Но поскольку нейроны генерируются, прежде чем они образуют аксональные соединения, образование, увеличение числа нейронов, диверсификация их типов и достижение ими зон расположения являются первыми шагами организации нейрональной структуры коркового функционирования. И этот этап является высоковидоспецифичным (для человека), регулируясь экспрессией генов на пролиферативной стадии эмбрионального развития и формируя каркас для видоспецифического инстинктивного поведения [15]. На этом первичном этапе уже появляется врожденная нейронная активность. Она является необходимым условием для проверки и уточнения синаптических связей, что приводит к их селективной стабилизации и/или ликвидации с помощью апоптоза. Например, паттерны спонтанных разрядов нейронов в зрительной системе еще до открытия глаз антенатально формируют импульсы, которые, видимо, определяют слоистую структуру зрительного таламуса и латеральных колленчатых тел [16]. Поэтому следующий этап анатомической организации корковой деятельности связан с установлением многочисленных связей

между нейронами, что, помимо генетической детерминанты, зависит от индивидуально приобретаемого опыта. Межнейрональные связи обеспечиваются вставочными интернейронами, которые обладают генетической дифференцированностью уже в постмитотической стадии, предопределяя таким образом закладку корковых микросхем на ранних стадиях нейроонтогенеза [17].

Как уже было сказано, к моменту рождения большинство нейронов уже располагаются на своих местах в мозге. Однако известно, что объем мозга после рождения до взросления увеличивается в четыре раза. Какими структурными изменениями это обеспечивается? В основе постнатального (и частично пренатального) увеличения мозга лежат увеличение размеров и ветвистости дендритного дерева (ветвления дендритных отростков нейронов), увеличение аксонов, тел нейронов, глии и миелинизация.

Скорость роста аксона к клетке-мишени определяется перемещением цитоскелета аксона и колеблется в пределах 1–2 мм/сутки. Время роста аксона соответствует времени созревания рецепторного поля – это генетически детерминированный процесс. При образовании точечного контакта щупальца конуса роста с клеткой-мишенью в этом месте формируется терминальное утолщение, участвующее в образовании полноценного синапса. При этом параллельно росту аксонов происходит и их обрезка (*pruning*), носящая не патологический характер. [18]. Рост аксонов и их обрезка являются важными этапами развития нервной системы. Вероятно, локальный рост аксонов и прунинг вносят свой вклад в основанное на опыте развитие кортикальных сетей. Действительно, перестройки таламокортикальных коллатералей аксона, зависящие от активности, обнаруживали *in vitro* [19, 20]. Таким образом, еще раз подтверждаются современные представления о том, что нейрональная структура, даже на таком уровне, как аксональное строение и ветвление, детерминировано не только генетическими факторами, но и, в том числе, сенсорным и моторным опытом индивида.

В эксперименте общий размер аксонных ответвлений увеличивался постепенно с возрастом до 3-й недели постнатального развития у грызунов, что может соответствовать примерно 2–2,5-летнему возрасту ребенка [18]. Поэтому с точки зрения аксональной организации критичен сенсорный и моторный опыт детей в грудном и раннем возрасте.

Нейробиологи пытаются определить, какие вещества и как влияют на рост аксонов. Так, одна группа исследователей показала, что рост аксонов потенцируется белком кофилином (*cofilin*), а блокируется ферментом LIM-киназой 1 (*Limk1*) [21]. Благодаря более ранним работам известен белок с высоким репаративным потенциалом ламинин (*Laminin*). Ламинин – белок, постоянно присутствующий в составе нервной ткани, но он растворим в воде, что служит препятствием для включения его в трансплантат (биополимер), который должен оставаться в нервной ткани в течение нескольких месяцев для эффективного восстановления аксонов при их повреждении.

Американские исследователи предложили интегрировать нейротрансмиттер ацетилхолин в биodeградируемые полимеры, которые потом вводили в область аксонального повреждения. В результате при 70% содержании ацетилхолина полимер обладал таким же регенеративным потенциалом, как белок ламинин. 70% ацетилхолина в биополимере способствовало росту аксонов со скоростью 0,7 мм в сутки. Этот подход может быть использован как в терапии нейродегенеративных заболеваний, так и при восстановлении после механических повреждений ЦНС и в терапии инсультов, в том числе возникших пре- и перинатально, так как восстановление аксонов способствует улучшению проводимости нервных импульсов [22].

Дендритный спраунинг (ветвление дендритов нейронов и образование дендритного дерева) является наиболее значимым из микроструктурных изменений развивающегося мозга. Первые дендритные отростки появляются в начале перинатального периода одновременно с завершением миграции и размещением нейронов в коре и подкорковых структурах мозга. Рост дендритов прерывается на период родов и восстанавливается в постнатальном периоде. По мере своего разрастания дендритные отростки приобретают специализацию. Постнатально расширение дендритной сети идет в основном за счет процесса ветвления. Установлено, что с нарушением ветвления связан ген *mnr-1* у нематод, но аналоги этого гена выполняют сходные функции и у человека. Продукт гена *mnr-1* белок менорин необходим для ветвления дендритов, для образования комплекса с белками адгезии SAX-7/L1CAM, экспрессирующихся в коже [23]. Как отмечается в последней обзорной работе, за последние два десятилетия исследования в области развития дендритов обнаружили невероятно сложный комплекс внешних сигналов и связанных сигнальных механизмов, которые регулируют морфогенез дендритов [24]. Регулирование дендритного ветвления происходит при помощи внеклеточных – неавтономных (химически-секретируемых или трансмембранных сигналов, а также нейрональной активности в ответ на трансинаптическую передачу) и внутриклеточных (относительно автономных) факторов. Ключевой вывод заключается в том, что внешние сигналы регулируют дендритный спраунинг гораздо больше, чем внутреннее. Предполагается, что нарушение морфогенеза дендритов способствует развитию разнообразных неврологических расстройств, связанных с когнитивными нарушениями, в том числе генетических расстройств, таких как расстройства аутистического спектра, синдром Дауна и синдром Ретта. Однако остается неизвестным, вносят ли изменения в морфогенезе дендритов свой вклад в патогенез заболеваний или они просто являются маркером аномальных нейрональных связей. [24].

Уже на 15-й неделе беременности в головном мозге обнаружены первые астроциты, которые в дальнейшем образуют астроглию [25]. Клетки глии являются самыми многочисленными в мозге, астроциты и олигодендроциты, формируя глиальную ткань, обеспечивают основной объем мозга, по-

этому во многом рост мозга обусловлен развитием глии. Астроциты и их отростки обеспечивают процессы трофики нейронов из сосудистого русла, а также участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера, синапсов, нейротрансмиссии, регуляции метаболизма [26]. Пик дифференцировки астроцитов приходится на II триместр беременности [27], а пик развития астроглии совпадает с быстрым ростом кровеносных сосудов, ветвлением дендритов и образованием синапсов, что свидетельствует о вероятной координации между этими процессами [28]. Это подтверждается исследованием, которое показало, что синапсы начинают формироваться только после появления астроцитов [29]. В дальнейшем глиогенез продолжается и постнатально [25]. По последним данным, некоторые психические заболевания, такие как синдром Ретта и синдром фрагильной X-хромосомы, связывают с патологией астроглии [30].

Следующим важным процессом является миелинизация, которая обеспечивается другими глиальными клетками – олигодендроцитами. Миелинизация заключается в увеличении жировой оболочки, окружающей нейронные отростки, благодаря чему увеличивается эффективность передачи нервного импульса по нейрону. Так как миелиновая оболочка жиросодержащая, ее объем отражается на изображении мозга при МРТ. Опираясь на данные МРТ, согласно которым к 2 годам изображение нормального мозга ребенка становится схожим с таковым у взрослых, считается, что миелинизация в основном завершается к 2 годам, хотя имеются указания, что в некоторых зонах мозга (в частности в лобных долях) она может затягиваться вплоть до подросткового возраста. Начинается миелинизация с момента рождения в стволе головного мозга и далее через вовлечение зрительной лучистости и мозолистого тела охватывает весь мозг. Миелинизация также зависит от множества факторов, к которым относят гены, нейропептиды и различные нейротрофические факторы. Однако обилие факторов и возможности их комбинаций наталкивают на мысль, что нет единого генетически обусловленного цельного механизма регуляции миелинизации, и активация тех или иных факторов во многом зависит от сигналов внешней среды, ее воздействия, а также от собственной деятельности нервной системы. Так, одно из последних исследований глутаматчувствительных механизмов регуляции миелиногенеза показало, что мощную миелиновую изоляцию в мозге получают наиболее активные аксоны, что позволяет им далее работать еще эффективнее [31]. Также некоторые недавние исследования показывают, что физические упражнения и обогащенная среда могут положительно повлиять на генез олигодендроцитов и миелинизацию, и что, напротив, социальная изоляция негативно влияет на миелинизацию [32]. Одной из причин нарушения миелинизации являются перивентрикулярные энцефалопатии и вызванная ими лейкомаляция, в ходе которых активируются нейроиммунные факторы (такие как факторы некроза опухоли), которые запускают аутоиммунный процесс в белом веществе, а тот, в свою оче-

редь, приводит к дисмиелинизации и атрофическим изменениям больших полушарий мозга.

Таким образом, с середины внутриутробного развития и в течение первых двух десятилетий жизни происходят процессы микроструктурного развития и разрастания мозга, которые заключаются в росте и ветвлении аксонов, дендритов и миелинизации. Именно эти процессы определяют объем мозга в целом и толщину отдельных образований, таких как кора или подкорковые ядра. Самая высокая скорость роста мозга отмечается в первые два года жизни, а пик приходится на 4 мес [33]. В основном эти процессы завершаются к 6 годам, к этому возрасту вес мозга составляет 95% от веса взрослого. К 11,5 годам у девочек и к 14,5 годам у мальчиков мозг достигает своего максимального объема, после чего незначительно снижается [34]. Гендерные различия роста мозга отчетливо коррелируют с психофизиологическими, согласно которым у девочек быстрее созревают когнитивные функции и начинается пубертатный период. Процессы развития отдельных структур мозга продолжаются до конца подросткового периода. Белое вещество мозга начинает свое формирование с конца II триместра беременности после начала глиогенеза и далее линейно увеличивается вплоть до 30-летнего возраста [35]. Серое вещество начинает оформляться примерно в те же сроки на высоте усиленной миграции нейронов и глиогенеза, своего пика толщина серого вещества достигает с 5 до 11 лет, а далее она снижается. Необходимо отметить, что темпы формирования серого вещества неодинаковы в различных отделах коры. В лобных долях оно достигает своего максимального объема в 11–12 лет, с последующим медленным снижением в подростковом и юношеском возрасте. В височных долях максимальный объем серого вещества фиксируется в 16–17 лет с небольшим снижением в последующий период [36]. Гендерные закономерности, согласно которым у девочек максимальные объемные параметры мозга достигаются раньше, характерны и для коры головного мозга.

Понимание основных закономерностей структурного формирования мозга позволяет детским неврологам правильно определить временной период действия патологических факторов, вызвавших повреждение мозга, мозговой субстрат патологии, а также адекватно оценивать прогноз (табл. 3).

Одним из самых актуальных нейробиологических явлений, востребованных в клинической неврологии, является нейропластичность [37]. Под нейропластичностью понимаются структурные и функциональные изменения нейронов и нейрональных сетей головного мозга в процессе физиологического развития, обучения и в ответ на повреждение. В основе нейропластичности лежат три процесса: синаптогенез, апоптоз и нейрогенез. Процессы нейропластичности рассматриваются с двух позиций:

– Нейропластичность как физиологический механизм формирования системы функциональных связей между нейронами мозга в процессе его раз-



**Таблица 3.** МРТ-изменения головного мозга при нарушениях нейроонтогенеза полиэтиологического генеза. (А.В. Аникин, Г.А. Каркашадзе, 2016)


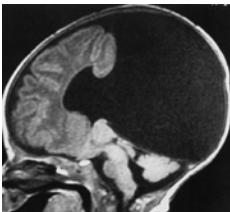
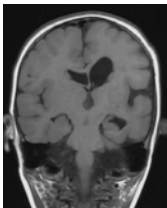
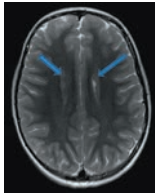

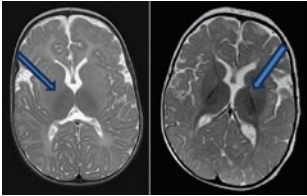
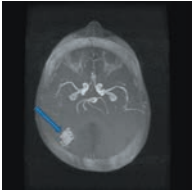
Стадии нейроонтогенеза	Критические периоды для воздействия повреждающего фактора	Патологические изменения при МРТ головного мозга
Нейруляция	2–4 нед гестации	Спинальный и краниальный дизрафизм (с формированием грыж, spina bifida). На рисунке – фронтоэмпиальное энцефалоцеле 
Формирование конечного мозга	1–3 мес гестации	Анэнцефалия, голопрозэнцефалия (на рисунке лобарная голопрозэнцефалия) 
Нейрональная пролиферация	3–5 мес гестации	Микроцефалия, микроцефалия + истончение коры (лиссэнцефалия), микроцефалия + поли- микрогирия/кортикальная дисплазия, мегалэнце- фалия, кортикальная дисплазия с баллонными клетками, кортикальные гамартомы при туберозном склерозе, опухоли (нейроэпители- альные, ганглиоглиомы, ганглиоцитомы). На рисунке гемимегалэнцефалия 

Таблица 3. Продолжение

Стадии нейронтогенеза	Критические периоды для воздействия повреждающего фактора	Патологические изменения при МРТ головного мозга
Нейрональная миграция	3–7 мес гестации	Лиссэнцефалия, шизэнцефалия, полимикрогирия, кортикальные гетеротопии, кортикальные дисплазии без баллонных клеток, микродисгенезии. На рисунке кортикальная гетеротопия 
Аксональный морфогенез	6 мес гестации – 2 года жизни	Микроструктурные изменения, при обзорной МРТ не визуализируются
Дендритный морфогенез	6 мес гестации – 20 лет жизни	Микроструктурные изменения, при обзорной МРТ не визуализируются
Глиогенез	С 6 мес гестации до 16 лет жизни	Опухоли (глиобластомы) 
Миелинизация	С рождения до 2–3 лет жизни	Гипо- и дисмиелинизации. Гипомиелинизация, болезнь Пелицеуса-Мерйбахера. Справа – норма. Заметна разница в цветовой насыщенности 
Ангиогенез	1 мес гестации – рождение	Шизэнцефалия, сосудистые мальформации, сосудистые аплазии и гипоплазии. На рисунке кавернозная ангиома 

вития. В этом аспекте нейропластичность изучается как фундаментальная составляющая развития мозга.

– Нейропластичность как механизм перестройки и создания новых функциональных межнейрональных связей для восстановления функций при нарушенном развитии мозга, например при перинатальных или других повреждениях мозга. С этой стороны нейропластичность попадает в сферу интересов представителей клинических дисциплин: неврологов, психиатров, нейропсихологов, реабилитологов и др. специалистов.

Перестройка синаптических сетей в ответ на обучение или повреждение головного мозга тесно связана с функционированием нейротрансмиттерных систем: глутаматергической (NMDA, AMPA-рецепторов), GABA-рецепторов, моноаминэргической (допамин, норадреналин, серотонин). Таким образом, можно выделить два уровня пластичности: макро- (изменение нейрональной структуры мозга, обеспечивающей внутри- и межполушарное взаимодействие) и микроуровень (молекулярные изменения в самих нейронах и синапсах).

Как известно, в головном мозге человека имеется около 20–25 миллиардов нейронов и примерно в 10 раз большее количество глиальных клеток. На момент рождения человек имеет наибольшее количество нейронов, в дальнейшем происходит гибель части нейронов. К моменту рождения гибнет около 70% нейронов, заложенных при эмбриогенезе. После рождения человек ежегодно теряет около 1% нейронов. Эта гибель нейронов (в данном случае речь идет не о повреждении мозга) носит физиологический, то есть естественный характер, и называется апоптозом – программируемой смертью нейрона. Наиболее активно апоптоз протекает внутриутробно. Это связано с тем, что в процессе пролиферации, дифференциации и миграции нейронов образуется множество нейронов, но необходимо, чтобы выжили только те, которые максимально загружены работой и вовлечены в те нейрональные цепи, которые отвечают за жизненно важные циклы, например вегетативную регуляцию. По сути – это естественный отбор. Выжившие к моменту рождения нейроны представляют собой каркас для эффективных связей будущего функционирования. Причем оставшиеся в живых клетки увеличиваются в размерах, одна живая нервная клетка может заменить девять погибших.

Однако сложившиеся нейрональные связи к моменту рождения ребенка способны обеспечивать лишь простые инстинктивные формы поведения. Все многообразие дальнейшей психической деятельности, начиная от условных рефлексов в период новорожденности и заканчивая сложными видами абстрактной мыслительной деятельности во взрослом возрасте, обеспечивается образованием новых связей между нейронами, которые постепенно образуют простые и постепенно все более усложняющиеся функциональные системы. Ведущая роль в этом принадлежит синаптогенезу – образованию межнейрональных соединений.

С момента рождения активизируется второй план естественного отбора. Образование нейронов прекращается, но начинает появляться большое количество синапсов – всего порядка триллиона. Но по мере получения сенсорных стимулов из внешней среды (обонятельных с первых минут рождения, тактильных, слуховых и зрительных) уже с периода новорожденности происходит отмирание большого количества образовавшихся ранее синапсов. Постепенно остаются только те синапсы, которые связывают нейроны в системную деятельность по обработке и анализу сенсорной информации, а нерабочие синапсы отмирают.

Аналогичный механизм сохранения активных синапсов и инволюции бездействующих связей описан для формирования двигательных функций. Более того, именно моторные пути исходно закладываются с большим запасом «дополнительных связей». Так, у нормально развивающегося плода кортикоспинальные тракты достигают спинного мозга в начале III триместра беременности и исходно включают в себя билатеральные проекционные пути от каждого полушария. В ходе дальнейшего развития ипсилатеральные пути постепенно утрачиваются, сохраняются лишь контралатеральные.

Таким образом, если внутриутробно вслед за усиленным нейрогенезом следует апоптоз, то после рождения вслед за синаптогенезом следует отмирание синапсов. Причем процесс отмирания синапсов неравномерен в различных отделах мозга: вначале он более активен в теменной и зрительной коре, а ближе к школьному и в подростковом возрасте превалирует в лобных долях соответственно возрастной динамике становления и совершенствования различных корковых функций. Процессу отмирания синапсов сопутствует прунинг (обрезка) дендритных ветвей, которые их содержат. При этом параллельно отмиранию синапсов в местах нерабочих контактов продолжается синаптогенез в новых местах по мере того, как усложняется и совершенствуется система восприятия, памяти, мышления и планирования, внимания, речи, организации движений, что требует образования новых межнейронных связей. Если в первый год жизни отмирание старых синапсов в количественном отношении превалирует над созданием новых, то в последующем этот баланс выравнивается. Таким образом, в таком связанном виде синаптогенез и отмирание синапсов представляют собой физиологическую систему образования высокофункциональных межнейронных связей, необходимых для обеспечения многообразия психической деятельности.

Формирование синапсов в развивающемся мозге человека впервые было исследовано в 1979 г., и оказалось, что плотность синапсов различается в зависимости от возраста и области мозга [38].

Синаптогенез в проекции будущей коры начинается с 18–20-й недели гестации [39, 40], но в отдельных зонах мозга специфические белки синаптогенеза, такие как синаптофизин, появляются раньше – например, с

12-й недели гестации в сетчатке и с 14-й недели в стволе головного мозга [41]. Далее синаптогенез усиливается, достигая взрывного пика в первые месяцы постнатальной жизни – в этот период плотность синапсов на 50% превышает их плотность в возрасте 2 лет [39]. Далее по мере взросления синаптическая плотность медленно снижается. Во время позднего детства (7–15 лет) синаптическая плотность в лобных отделах уменьшается примерно на 40% [42]. Как уже было отмечено, синаптогенез в различных зонах неравномерен: максимальная плотность в первичной зрительной коре (затылочные доли) достигает к 8–12 месяцам, а в префронтальных отделах лобных долей – к 2–4 годам [43].

Эти данные демонстрируют, что механизмы нейрональной пластичности наиболее интенсивно и эффективно функционируют сразу после рождения и в периоде раннего детства. Однако не исключается активация синаптогенеза и реорганизация корковых представительства сенсорных и моторных функций во взрослом возрасте. Так, регулярные спортивные тренировки в асимметричных видах спорта (теннис, бадминтон) приводят к значимому превышению моторного коркового представительства активной руки по сравнению с корковым представительством второй руки. Аналогичные данные получены и при обследовании музыкантов-струнников. При этом отмечается зависимость между площадью коркового представительства и возрастом начала тренировок [44].

Врожденная нейрональная активность, как полагают, играет решающую роль не только в выживаемости нейронов, аксональном и дендритном морфогенезе, но и в синаптической пластичности, обучении и памяти [45]. В этом свете обучение предстает как процесс закрепления определенных синаптических путей в ответ на повторное предъявление сходных стимулов. Исследования с применением фМРТ показали, что на обоих этапах обучения (освоения и закрепления) новому движению синаптическая активность наблюдается в одних и тех же областях головного мозга, но автоматизация освоенного движения ведет к уменьшению числа активизируемых нейронов [46].

Конечная форма соединений (синапсов) может быть нарушена блокадой спонтанной и вызванной сенсорными стимулами активности нейронов. [47]. Такая нейрональная активность зависит как от эндогенных, так и экзогенных факторов, к числу последних можно, например, отнести акустические раздражители. Серия работ показала, что пренатальная звуковая стимуляция цыплят материнским звуком и сложной музыкой приводит к увеличению объема нервной системы, общего числа нейронов и глии, лучшей выживаемости нейронов слуховых ядер ствола головного мозга, а также выраженному усилению выработки синаптических белков (синаптофизин и синтаксин) – маркеров синаптогенеза [48, 49, 50]. В последнем из представленных исследований оба вида пренатальной звуковой стимуля-

ции усиливали слуховой ответ постнатально, но сама слуховая реакция проявлялась предпочтительно в ответ на материнские звуки.

Роль сенсорной стимуляции в синаптогенезе имеет большое клиническое значение. К примеру, регулярная сенсорная стимуляция также оказывает динамическое влияние на расширение синаптических связей в сенсорной коре в старшем возрасте. Даже кратковременная иммобилизация конечности в гипсовой повязке приводит к уменьшению области ее коркового представительства [51], а высокие ампутации конечностей вызывали замещение их корковых представительства смежными зонами (например представительством мышц лица при ампутации рук в области плеча) [52].

Отдельный интерес для реабилитологов представляет перекрестная пластичность, примером которой служит связь между корковыми представительствами зрительного и слухового анализаторов при их повреждении в раннем детском возрасте. Так, при врожденной слепоте в ответ на звуковое (и, особенно, речевое) воздействие активируются зоны зрительной коры головного мозга; и слепые люди лучше зрячих локализируют источник звука [53, 54]. Зрительное восприятие письменной речи активирует разные участки коры головного мозга у глухих и здоровых людей [55].

Существует ряд белков, таких как синаптофизин, синапсин и синаптогамин, которые пресинаптически модулируют образование синапсов [56]. Современные эксперименты показывают прямую последовательную связь между интенсивностью пренатальной звуковой стимуляции цыплят, уровнем выработки в их мозге синаптофизина, объемом синаптических связей и послеродовой звуковой активностью [57, 58, 59]. Постсинаптические белки влияют на нейротрансмиссию и критичны для окончательного созревания синапсов. К ним относится, например, PSD-95 (postsynaptic density), исследование показало повышенную экспрессию этого белка у плода человека, который коррелировал с появлением зрелых возбуждающих синапсов в конце гестации [40]. Пренатальная звуковая стимуляция также увеличивает экспрессию этого белка, как и в случае с пресинаптическими белками. Но интересно, что эта экспрессия зависит от звуковой стимуляции дифференцированно. Так, выработка PSD-95 увеличивалась при пренатальном воздействии музыки на уровне 110 дБ, но снижалась при воздействии шумов такой же громкости [57, 58]. Из этого следует важный вывод, что имеет значение не просто стимуляция, а ее характер и модальность: один вид стимулов может активировать, а другой – подавлять синаптогенез. Не вызывает сомнения, что от характера и интенсивности стимуляции зависит не только направленность синаптогенеза (подавление или стимуляция), но и ее выраженность. Еще один постсинаптический белок гефирин (Gephyrin) отвечает за структурную плотность синапса. Недавно сообщалось, что отсутствие экзона, отвечающего за синтез этого белка, связано с высоким риском развития аутизма, шизофрении и судорог [60]. Целый ряд работ показал замет-

ное влияние на синаптогенез пренатальной эпигенетической регуляции [61, 62, 63].

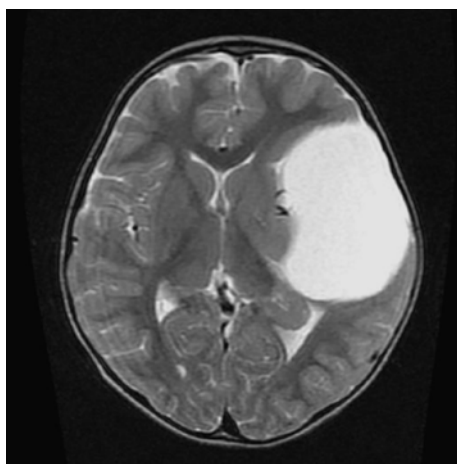
Естественно, ученые изучают место нарушения синаптогенеза и апоптоза в возникновении отдельных заболеваний [64]. В первую очередь логично возникло предположение, что нарушение синаптогенеза может лежать в основе такого специфического заболевания с низким уровнем коммуникации, как аутизм. Это особенно актуально с учетом отсутствия единых представлений о происхождении аутизма, включая такие аспекты, как клиническая гетерогенность и отсутствие макроанатомических изменений в мозге. Имеется два белка-кандидата (пресинаптический нейрексин и постсинаптический нейролигин), которые изменяют синаптическую пластичность, что приводит к повышенному риску расстройств аутистического спектра [65]. В другом исследовании мутации генов, ответственных за синаптические белки, были обнаружены у нескольких лиц, страдающих аутизмом [66]. В еще одной работе показано, что глутаматергические синапсы участвуют в генезе шизофрении и аутизма [67]. Также обнаружены мутации генов, вовлеченных в синаптогенез, при таких генетических заболеваниях, как синдром фрагильной X-хромосомы (синдром Мартина–Белл) [68, 69, 70] и синдром Ретта [71, 72]. Интересно, что в обширном ряду генетических заболеваний с тяжелыми когнитивными нарушениями именно эти два синдрома сопровождаются аутоподобным поведением. И, наконец, самое последнее исследование, проведенное командой из 30 стран мира, опубликованное в 2016 г. *Nature*: полногеномный анализ ассоциаций по более чем 65 тыс. геномов пациентов с шизофренией показал максимальную заинтересованность гена, кодирующего поздние белкосистемы комплимента C4, вернее различных вариаций его копий. Ранее было установлено, что C4 отвечает за синаптический прунинг, наиболее выраженный в пубертатный период, и предполагается, что высокая активность C4 нарушает синаптический прунинг, вызывая беспорядочное разрушение межнейрональных связей и, вследствие этого, шизофрению [73]. Таким образом, имеются отчетливые данные, указывающие, что нарушения синаптогенеза могут принимать участие в разворачивании специфических психических нарушений.

Как уже говорилось, отдельным актуальным для неврологов направлением является синаптогенез – как механизм восстановления нарушенных функций. Перинатальные поражения центральной нервной системы представляют собой заболевания с переменным прогнозом. Восстановительный прогноз в каждом конкретном случае зависит от комбинации трех факторов: 1) тяжести исходного поражения, 2) компенсационного и восстановительного потенциала мозга, 3) адекватности лечебно-восстановительных мероприятий. Нейропластичность мозга и ее самая значимая часть – синаптогенез, как раз определяют второй фактор компенсаторного и восстановительного потенциала мозга. Имеется множество эффектных иллюстраций способности мозга компенсировать повреждение. В нашей клинической

практике для демонстрации нейропластичности мы используем модель арахноидальных кист височных долей у детей. Врожденные арахноидальные кисты височных долей обладают следующими характеристиками: 1) они врожденные и не прогрессирующие в большинстве случаев, 2) скорее всего, обусловлены генетическими мутациями и носят изолированный характер – то есть нет системных гипоксических или других поражений мозга, которые бы распространялись на окружающую кисту ткань, 3) они представляют собой образец обширной минус-ткани размером с височную долю. Такая модель нам представляется наиболее наглядной для понимания нейропластичности, близкой к физиологической из представленных в детской клинической практике. С 2012 по 2015 г. под нашим наблюдением находились 26 детей с врожденными арахноидальными кистами височных долей в среднем возрасте 8,3 года. Из них у 16 детей киста занимала более 50% височной доли. У половины из этих 16 детей с крупными кистами детальное нейропсихологическое обследование не выявило никаких когнитивных нарушений и их академическая успеваемость или адаптация в детских садах не была нарушена. В том числе не были нарушены функции слухоречевого восприятия, которые должны были бы страдать, особенно с учетом того, что большинство кист имело левостороннюю височную локализацию. У второй половины детей отмечались умеренные когнитивные нарушения, включая височные симптомы, не достигавшие тяжести умственной отсталости. Также показательно, что из 5 детей с гигантскими кистами, превышающими объем височной доли, у двоих детей не выявлялось никаких когнитивных нарушений, а у остальных отмечались также нетяжелые расстройства (рис. 4).

Эти данные свидетельствуют о феноменальных мозговых резервах и нейропластичности, которые позволяют выстраивать полноценную функциональную систему в условиях отсутствия целой доли мозга. Главную роль в этом, по всей видимости, играет синаптогенез. Врожденный характер кисты в данном случае выступает как благоприятный фактор – сначала сформировалось анатомическое повреждение и уже далее начались наиболее активная стадия синаптогенеза и формирование функциональных связей. Поэтому данная модель ближе к механизмам нейропластичности при физиологическом развитии мозга. Сложнее достигаются перестройки, когда при повреждении выпадают звенья уже сформированных систем, например, при постнатальных инсультах или энцефалитах. Мы сравнили случаи изолированных кист (первая группа,  $n = 16$ ) со случаями, когда они сочетались с другими повреждениями мозга, полученными перинатально (вентрикуломегалией, лейкомаляцией, постгипоксическими очагами – вторая группа,  $n = 4$ ). Во второй группе, в отличие от первой, у всех пациентов отмечались тяжелые когнитивные и другие неврологические нарушения: умственная отсталость различной степени (у всех), параличи и парезы ( $n = 2$ ), нарушение поведения по аутоподобному типу ( $n = 1$ ), эпилепсия ( $n = 1$ ).



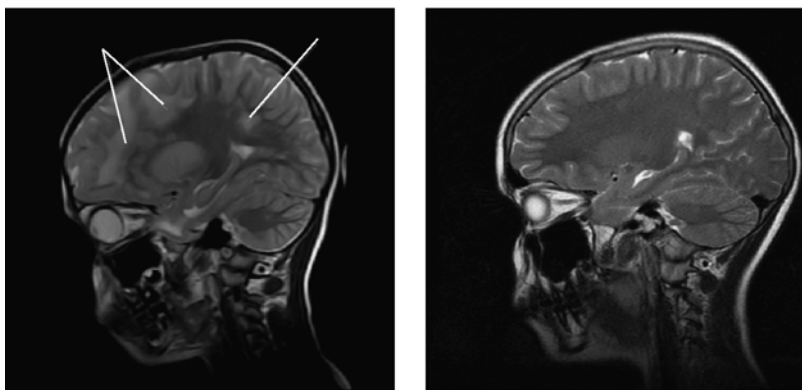


**Рис. 4.** Гигантская врожденная арахноидальная киста левой височной доли, которая захватывает части и лобной, и теменной долей у девочки 4 лет. Психическое развитие соответствует возрасту.

Это говорит о том, что в случаях, когда имеется диффузное повреждение сформированной мозговой ткани, нейропластичность не столь эффективна, как при изолированном дефекте ткани в стадии формирования мозга.

Тем не менее в клинической практике регулярно встречаются ситуации, свидетельствующие о возможностях нейропластичности даже при массивных мозговых поражениях. В одной из наших работ был представлен один из таких случаев [74]. На рис. 5 показано МРТ-изображение головного мозга мальчика 9 лет, на котором видны массивные обширные двусторонние подкорковые очаги пониженной плотности белого вещества больших полушарий, в большей части в лобном и теменно-затылочном отделах. Кроме того, имеется аномалия Денди-Уокера (недоразвитие червя мозжечка с формированием кисты задней черепной ямки). В белом веществе, как известно, проходят волокна нейронов, соединяющие различные отделы коры головного мозга между собой, а также с черепно-мозговыми и спинно-мозговыми ядрами. Как видно, поражение белого вещества носит настолько выраженный характер, что представляется невозможным функционирование связей лобных долей мозга и теменно-затылочных отделов с другими частями ЦНС. В такой ситуации мы могли бы ожидать тяжелой психической и двигательной инвалидизации.

Но клинический исход этого состояния (видимо антенатального генеза) оказался гораздо более благоприятным, чем это можно было бы себе представить. Когнитивные функции, хоть и были нарушены (нарушения внимания, программирования и контроля деятельности, динамического праксиса и зрительно-пространственного гнозиса), но не тотально, и, по крайней мере, на момент обследования они позволяли ребенку учиться в коррекционном



**Рис. 5.** МРТ головного мозга мальчика 9 лет с выраженной лейкопатией (слева) в сравнении с нормой (справа). Линиями выделены зоны максимального проявления лейкопатии.

классе среднеобразовательной школы. Двигательные нарушения ограничивались легкими мелкомоторными трудностями (в пределах упомянутого нарушения дианамического праксиса). Причем, как показал анализ анамнеза, этот ребенок не получал в раннем и дошкольном детстве какого-либо организованного комплексного лечения. Подобный пример показывает, каким образом, без внешних стимуляций синаптогенез в новых зонах способен компенсировать прерывание межнейронных связей вследствие органического дефекта.

Накоплены убедительные научные данные о вкладе синаптогенеза в реорганизацию при повреждении двигательных зон мозга, в том числе перинатальных. При одностороннем повреждении кортикоспинального тракта у новорожденного дополнительные («избыточные» при рождении) ипсилатеральные (т.е. на той же стороне) проводящие пути сохраняются и служат для связи неповрежденной ипсилатеральной моторной коры с пострадавшей конечностью. Это позволяет здоровому полушарию взять на себя контроль за пораженной конечностью [75, 78]. Вместе с тем сохранение и функционирование ипсилатеральных путей при врожденных спастических гемипарезах практически всегда сочетаются с развитием нежелательной неврологической плюс-симптоматики в виде зеркальных движений в неповрежденной конечности и синергий на стороне гемипареза и являются прогностически неблагоприятными реабилитационными факторами.

Очевидно, что механизм реорганизации эффективнее работает в пре- и перинатальном периоде, и клиническая картина двигательных нарушений отличается в зависимости от сроков повреждения головного мозга. Так, картирование при помощи транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) показало, что при одностороннем врожденном поражении головного

мозга вызванные моторные ответы регистрируются с одинаковой латентностью с ипсилатеральных и контралатеральных мышц рук. Двигательная проекционная зона для получения контралатеральных и ипсилатеральных ответов совпадает. При этом наличие ипсилатерального ответа отмечено даже при негрубых поражениях мозга. У детей с гемипарезами, вследствие поражения мозга после рождения, двигательные корковые проекции для получения контралатерального и ипсилатерального ответов совпадают не полностью, а наличие ипсилатерального проведения чаще сочетается с грубыми нарушениями моторики [79, 80]. На примере пациентов, перенесших гемисферэктомию во взрослом возрасте (поражение произошло уже после созревания мозга), показано полное отсутствие участия ипсилатеральных структур кортико-спинального тракта в реализации движений [81].

Помимо синаптогенеза и апоптоза, к нейропластичности относится еще один относительно недавно открытый нейробиологами процесс – постнатальный нейрогенез.

Многие врачи по настоящее время уверены в постулате, что в центральной нервной системе взрослых и детей нервные клетки не восстанавливаются и не образуются. Это утверждение базируется на взглядах основоположника традиционной нейронной теории организации нервной системы, известного нейробиолога Сантьяго Рамони-Кахаля, которые он впервые озвучил еще в 1928 г. Долгие годы это считалось аксиомой и не подвергалось ревизии, хотя уже в конце 60-х годов прошлого века появились работы Джозефа Альтмана, а примерно через 10 лет – работа Майкла Каплана и чуть позже – серия работ Фернандо Ноттебума, которые показали возможность образования новых нейронов в мозге взрослых животных [82, 83, 84, 85]. Несмотря на публикации этих работ в передовых журналах (Nature, Science), научная и медицинская общественность не была готова к пересмотру взглядов, и лишь с 1998 г. после публикаций Эрикссона и Гейджа, которые выявили образование новых нейронов в мозге взрослых людей, вопрос стал обсуждаться [86, 87]. Последующие научные работы подтвердили и развили открытие предшественников. В настоящее время образование новых нейронов в головном мозге взрослого человека является признанным научным фактом и носит название нейрогенез.

Выделены две зоны постнатального нейрогенеза: перивентрикулярная область и гиппокамп. Новые нейроны в них образуются из стволовых клеток. Из перивентрикулярной области происходит миграция стволовых клеток в обонятельную луковицу, и там происходит образование новых нейронов. Есть также данные, что из перивентрикулярной зоны происходит миграция нейронов в стриатум [88]. В 2011 г. ученые калифорнийского университета (США) опубликовали результаты новой работы, которая показала, что, помимо обонятельного тракта, незрелые нейроны из перивентрикулярной зоны мигрируют и в вентромедиальную область префронтальных отделов лобных долей и это происходит в возрасте 4–6 мес жизни

ребенка [89]. В гиппокампе имеются собственные стволовые клетки, которые во взрослом возрасте образуют собственные нейроны. Число новых нейронов, образующихся ежемесячно у крыс, составляет 6% от общей популяции гранулярных клеток гиппокампа [90]. В гиппокампе человека за сутки образуется примерно 700 новых нейронов. Таким образом, от 20 до 35% клеток гиппокампа составляют новорожденные нейроны [91].

Постнатальный нейрогенез падает с возрастом, и у мышей это снижение составляет порядка десяти раз, у человека с возрастом нейрогенез снижается всего лишь в четыре раза. Пока нет более точных данных о возрастной динамике нейрогенеза применительно к новорожденным и разным стадиям развития ребенка, но, несомненно, он тем выше, чем меньше возраст, и это следует учитывать тем специалистам-реабилитологам, которые рассматривают нейрогенез в качестве биологической основы восстановления утраченных функций.

Ключ к пониманию эффектов нейрогенеза лежит в привязке к его локализации. Большинство ученых считают, что нейрогенез в перивентрикулярной зоне с миграцией в обонятельную луковицу у человека больше представляет собой эволюционный след пути обновления нейронов актуальной для животных обонятельной функциональной зоны. По крайней мере, пока точно неизвестно, для чего человеческому мозгу нужны новые нейроны обонятельных луковиц. Шведские исследователи с опорой на свою работу, в которой они на взрослых пациентах с депрессией показали снижение объема обонятельной луковицы более чем на 80% у имевших ненадлежащее обращение в детстве по сравнению с теми, с кем в детстве обращались надлежащим образом, предполагают, что длительный эмоциональный стресс через сокращенный нейрогенез может снижать объем луковицы и вызывать снижение обонятельных функций и идентификационные способности [92]. Последние данные показывают, что миграция незрелых нейронов из перивентрикулярной зоны в обонятельную луковицу происходит на ранних стадиях постнатального развития человека, и в значительной степени снижается после 18-месячного возраста, практически прекращаясь во взрослом возрасте [89].

Гораздо больше понимания у ученых – относительно того, для чего нужен нейрогенез в гиппокампе. Новые нейроны в гиппокампе отвечают за различение сходных воспоминаний (чтобы сходные воспоминания не накладывались друг на друга, а располагались рядом, не перекрываясь), а также за забывание прежних неактуальных воспоминаний и запоминание новых актуальных – одним словом, за переучивание [93, 94, 95]. В частности, нейрогенез, скорее всего, обуславливает стирание из памяти ребенка почти всех событий до 3–4-летнего возраста. Факт ответственности нейрогенеза в гиппокампе за переучивание представляет прямой интерес для клиницистов и реабилитологов.

В связи с этим встает вопрос о том, какие факторы и как влияют на нейрогенез? Экспериментальные работы показали, что нейрогенез замедляется в первую очередь, как уже говорилось, хроническим стрессом. Причем в этом случае нейрогенез страдает как в гиппокампе, так и в перивентрикулярной области, как у детей, так и взрослых [92, 94, 96, 97, 98]. В качестве моделей стресса в этих исследованиях рассматривались в основном социальная депривация и депрессия у взрослых, ненадлежащее обращение в детстве, лишение контакта с матерью после рождения детей. Давно известно, что нейрогенез замедляется радиоактивным воздействием, но при этом остается малоизученным степень воздействия на него малых доз радиации, например получаемых в диагностических исследованиях или частых полетах в самолетах. Также благодаря работе ученых из Стэнфордского университета (США) выяснилось, что резко снижают выживаемость новых нейронов провоспалительные агенты, но их блокада восстанавливает нейрогенез [99]. В одной из работ сообщается, что могут замедлять нейрогенез антиконвульсанты [100]. Таким образом, хронические стрессы и воспалительно-травматические повреждения гиппокампа и перивентрикулярных зон значительно ухудшают нейрогенез в них, снижая, прежде всего, возможности запоминания новой информации и переучивания, что затрудняет, главным образом, обучаемость. Учитывая указанные выше возрастные особенности динамики нейрогенеза, драматичность этих эффектов тем выше, чем меньше возраст ребенка. В частности, мы можем назвать одной из причин трудностей обучения детей, переживших длительный стресс в младенчестве (например, жестокое или ненадлежащее обращение, дефицит любви), замедление нейрогенеза. С этим часто сталкиваются семьи, взявшие на воспитание отказных детей без органического поражения головного мозга.

Теперь обратимся к факторам, стимулирующим нейрогенез. К ним в первую очередь относится физическая нагрузка. Побуждение животных к физической тренировке после ишемии мозга, а также тренировки прерывистой гипоксией способствуют нейрогенезу в субвентрикулярной зоне и ослабляют ишемические повреждения мозга [101, 102]. Также было установлено, что физическая нагрузка у обезьян вызывает позитивные структурные перестройки в их мозге [103]. В своем недавнем обзоре бразильские ученые, обобщая данные исследований взаимосвязи физической активности и структуры мозга у людей, а также экспериментальные работы на животных, приходят к выводу, что одним из основных механизмов, обеспечивающих прямую связь между уровнями физической активности и когнитивного развития, является нейрогенез [104].

В исследовательском поле нейробиологии и нейрогенеза последние годы сформировалось понятие «обогащенная среда» («enriched environment»), которое подразумевает благоприятную обстановку жизнеобитания, включающую комфортно устроенное пространство, наличие пищи, возможность свободной поисковой активности [105]. Обогащенная среда в

экспериментах на животных моделирует условия (питание, сенсорная стимуляция, условия обучения и пр.), которые в переносе на людей в биологическом смысле тождественны правильным социокультурным условиям развития ребенка или тем воздействиям, которые потенцируют когнитивные процессы, обучение и память. По данным самых последних работ, применение к животным обогащенной среды стимулирует нейрогенез [106, 107, 108]. В одной из них показано, что при этом стимулирование нейрогенеза в гиппокампе происходит через активацию префронтальной коры [109]. Недавно было опубликовано интересное совместное исследование немецких и костариканских ученых, в котором они применяли к крысам обогащение физической и социальной активностью раздельно [110]. Выяснилось, что нейрогенез стимулируется преимущественно физической активностью и это способствует улучшению познавательной деятельности, но лишенная социальной подпитки в молодом возрасте повзрослевшая особь, хотя и демонстрирует большую физическую и познавательную работоспособность, отстает от других в социальном поведении. В отличие от этого, крысята, которые получали только социальное обогащение, демонстрировали незначительную нейропластичность и познавательный прогресс, но обладали лучшим социальным поведением. Недостаточность в социальном поведении в случае обогащения физической активностью нивелировалась, если группе крысят, которые получали физическое обогащение, оказывали дополнительную социальную поддержку.

Эти исследования показывают механизм адаптивных перестроек структуры мозга под воздействием социальных факторов, а в переложении на человека – семейно-социальных факторов. Нейрофизиологические и микро-нейроанатомические субстраты физического и социального обогащения демонстрируют актуальность организации правильной среды в процессе реабилитации ребенка с перинатальным поражением ЦНС.

Регуляция нейрогенеза представляет собой сложный процесс. В упрощенном виде этапы нейрогенеза в субгранулярной зоне гиппокампа можно представить следующим образом [104]:

*Нейрогенез, этапно развивающийся в субгранулярной зоне гиппокампа по плану:*

- нейральная стволовая клетка
- транзиторный прогенитор
- нейробласт
- мигрирующий пронейрон
- недифференцированный нейрон
- зрелый нейрон
- интегрированный нейрон

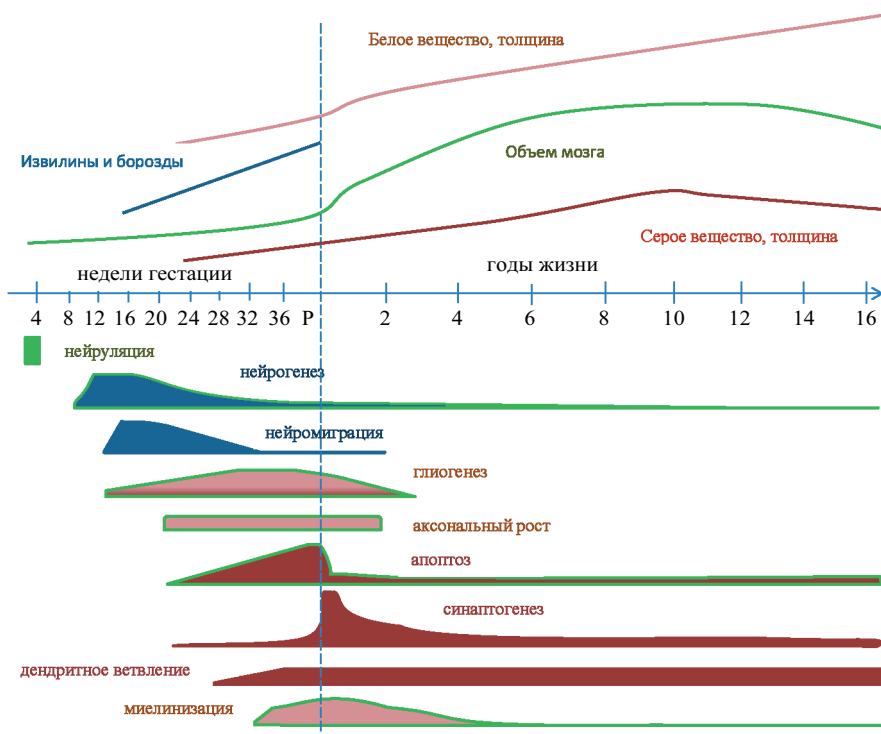
*– все эти этапы находятся под постоянным контролем сигнальных молекул.*

В качестве посредников-регуляторов нейрогенеза рассматривается множество нейротрансмиттеров (дофамин, серотонин, оксид азота, ГАМК, глутамат и ацетилхолин), молекул, а также полипептиды. К полипептидам нейротрофического и ростового факторов относят нейротрофический фактор мозга (BDNF), тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста (PDGF/EGF), трансформирующий ростовой фактор (TGF-beta1) и костный морфогенный белок (BMP), группу, включающую интерлейкин-6 (IL-6), ингибирующий фактор лейкемии (LIF), реснитчатый нейротрофический фактор (CNTF) [105, 111].

Обилие белковых и молекулярных факторов регуляции направляет поиск ученых на разработку лекарственных веществ, которые могли бы использоваться с лечебной целью для стимуляции нейрогенеза (собственно также и для синаптогенеза). Одним из перспективных направлений являются острые ишемические и травматические повреждения, что в будущем сулит появление новых средств в терапии перинатальных энцефалопатий. Например, внутривенная инъекция культуры нейрональных прогениторов за счет экспрессии нейротрофического фактора BDNF приводила к улучшению памяти и когнитивных признаков у крыс, подвергнутых ишемии мозга [112]. Одна из последних работ показала, что метформин – препарат, используемый для диабета 2-го типа, способствует нейрогенезу на модели травмы головного мозга ребенка [113]. Также это направление перспективно в отношении тех заболеваний, которые сопровождаются снижением нейрогенеза, например, при эпилепсиях. Уже установлено, что изменения в продуцировании новых нейронов приводят к ухудшениям памяти. На материале из образцов ткани гиппокампа, получаемых при хирургическом вмешательстве у больных эпилепсией, было установлено, что низкий уровень пролиферации и дифференцировки стволовых клеток коррелировал с нарушениями памяти. У пациентов с высокой пролиферативной потенцицией нейрональных стволовых клеток уровень когнитивной функции, тестируемой до операции, соответствовал норме [114]. Отдельно разрабатываются технологии, рассчитывающие на внедрение в поврежденный мозг нейронов стволовых клеток. В марте 2016 г. опубликована работа американских ученых, которые разработали технологию, позволяющую увеличить рост и повысить приживаемость нейронов, выращенных из стволовых клеток и введенных в мозг мышей [115]. Чтобы выяснить, как выращенные нейроны будут приживаться в мозговой ткани, авторы исследования делали инъекции нейронов на полимерной подложке, и отдельных нейронов, выращенных как клеточная культура, в полосатое тело мозга мышей. Через три недели после инъекции ученые проверили выживаемость нейронов. Оказалось, что выжило 5,75% нейронов, выращенных и введенных в мозг вместе с полимерной подложкой, что в 38 раз выше, чем выживаемость 0,15% отдельных нейронов без подложки. В будущем эти технологии будут

применяться у больных с нейродегенеративными заболеваниями и другими повреждениями мозга.

Таким образом, нейроонтогенез развивающегося мозга включает ряд последовательных и параллельных процессов, которые имеют четкую возрастную привязанность. Нейруляция начинается и завершается в I триместре беременности, другие процессы, такие как нейронная пролиферация и миграция, глиогенез, апоптоз, максимально выражены в различные периоды беременности, но продолжают и постнатально. Наконец, процессы третьей стадии (аксональный рост, дендритное ветвление, синаптогенез, миелинизация) также протекают, как ante-, так и постнатально, но их пик приходится уже на жизнь после рождения. Каждый из нейроонтогенетических процессов вносит свой специфический вклад в анатомическое формирование мозга, что отражено в нашей в схеме (рис. 6). Понимание этих особенностей позволяет врачам и ученым системно подходить к анализу закономерностей развития нервной системы, лучше представлять механизмы патологии развивающегося мозга при наличии нейровизуализационных данных, определять временные привязки этиопатогенетическим факторам и осуществлять правильный прогноз.



**Рис. 6.** Основные процессы нейроонтогенеза в развивающемся мозге. (Г. А. Каркашадзе. Развита и дополнена идея схемы Bridgette D. Semple [1].)



Современные технологии изучения нейроонтогенеза позволяют создавать на животных модели дисгенезий мозга, что в скором времени обогатит нас новыми сведениями в области анатомии развития мозга в норме и патологии. На данном этапе понятно, что площадь коры головного мозга зависит от процессов нейропролиферации (нейрогенеза), а формирование извилин – от нейропролиферации и генеза радиальной глии. Хорошо известно, что антенатальные нарушения нейроонтогенеза проявляются пороками развития мозга и опухолями, но по последним сведениям отдельные звенья нейроонтогенеза (синаптогенез, дендритное ветвление, глиогенез и даже нейрональная миграция) вовлечены в развитие ряда заболеваний, которые ранее относились к функциональным расстройствам: дислексии, шизофрении, аутизма, СДВГ и др. Правда, пока не ясно, на каких этапах патогенеза заболеваний возникают эти изменения – соответственно, сложно определить их конкретную роль и целесообразность соответствующих лекарственных разработок. В целом в связи с этим необходимо отметить, что деление заболеваний нервной системы на функциональные и органические – весьма условно, а если быть методически принципиальным – неверно. Нарушение каждой функции обусловлено макроструктурными повреждениями, микроструктурными изменениями (например ограниченность синаптических контактов, недостаточность участвующей в транспорте глии, микроистончение серого вещества и пр.) или метаболическими нарушениями (которые, впрочем, вторично осложняются микро- или макроструктурными повреждениями). Если стандартными методами нейровизуализации макроструктурные изменения хорошо видны, то микроструктурные и метаболические не фиксируются, что и создает соблазн делить нарушения на органические (анатомические) и функциональные. Между тем исследования демонстрируют, что патологическое воздействие на развивающийся мозг даже таких внешних факторов, как социальная депривация или ошибочная тактика воспитания, приводит, в конце концов, к микроструктурным изменениям. Посыл делить нарушения на органические и функциональные формирует у многих специалистов установки, что если, к примеру, МРТ не демонстрирует структурных отклонений в мозге, то мы имеем дело с нормальной структурой, «только она неправильно работает». Это является заблуждением: на самом деле связь анатомии и функции неразрывна, функция базируется на анатомии, и когда врач делит заболевания на вследствие анатомического изменения и вследствие неправильной работы (функции) – он демонстрирует ошибочное понимание базовых механизмов развития заболеваний. Это влечет за собой ошибочные прогностические и лечебные подходы. Поэтому современное видение природы неврологических заболеваний развивающегося мозга исключает подобные деления и направляет ученых на поиск и внедрение в клиническую практику более точных и детализирующих методов нейровизуализации (например, МРТ-морфометрию и спектроскопию мозга, трактографию, функциональ-

ную МРТ, магнитоэнцефалографию, инфракрасную спектроскопию), а также генетическую и метаболическую диагностику. Врачи и другие специалисты смежных специальностей (психологи, логопеды, социальные педагоги) в своих подходах должны отталкиваться от факта, что известные ранее как неорганические состояния – дислексия (нарушение чтения), дисграфия (нарушение письма) или акалькулия (нарушения счета), не говоря уже об аутизме, эпилепсиях или СДВГ, имеют под собой конкретный структурно-молекулярный субстрат.

В этом отношении перинатальные поражения ЦНС выступают в качестве наглядной модели того, как за нетяжелым перинатальным повреждением мозга, проскочив внешне благополучный дошкольный период, развивается картина тех или иных трудностей школьного обучения, которые, как правило, не имеют коррелятов при стандартной визуальной оценке МРТ. Очевидно, в умеренно-легких случаях ПП ЦНС мы не имеем серьезных структурных изменений при нейровизуализации, а микродефекты остаются базой для развития нетяжелых функциональных расстройств, которые ввиду своей нетотальности начинают проявляться поздно по мере спецификации познавательной деятельности. Неврологи, педиатры и родители нередко теряют бдительность и упускают время в отношении формирования психики и тонкой моторики после второго года жизни ребенка с перинатальным поражением ЦНС, как только убедятся, что освоены основные моторные и социальные навыки. Современные представления о нейроонтогенезе обосновывают необходимость плотного неврологического контроля за детьми, перенесшими умеренно-легкие перинатальные поражения ЦНС, вплоть до 5–6-летнего возраста.

Нейропластичность представляет собой механизм как физиологического развития мозга, так и его перестроек при повреждении, максимально реализующихся в детские годы. Вот почему нейропластичность является центральной нейробиологической платформой формирования новых подходов в педиатрии развития и детской неврологии. Процессы нейропластичности – апоптоз, синаптогенез и постнатальный нейрогенез, протекают параллельно, но апоптоз максимально выражен непосредственно перед рождением, синаптогенез – в первые месяцы после рождения, а постнатальный нейрогенез – в первые годы жизни (рис. 7). Отдельные клинические примеры показывают феноменальные возможности нейропластичности в функциональной компенсации мозговых повреждений. Однако большая вариативность исходов перинатальных поражений ЦНС свидетельствует о том, что потенциал нейропластичности не всегда реализуется в полной мере, что связано с объективными причинами – недостаточной изученностью всех механизмов, и с субъективными – недостаточной востребованностью, как области знаний, у специалистов.

Основным процессом, обеспечивающим вариативность функциональных нейрональных связей, развития мозга и его конечного психического

профиля, является синаптогенез. Синаптогенез лавинообразно активируется сразу после рождения синхронно с притоком в мозг большого объема обонятельных, тактильных, зрительных, вкусовых и слуховых афферентаций. Это является важным моментом в закладке будущих функциональных связей, поэтому депривация или блокировка какого-либо канала чувствительности в первые месяцы жизни может иметь существенные последствия для будущего мозга: так, обедненность осязания в условиях обездвиженности у детей с параличами формирует в последующем нарушение пространственного восприятия, недостаточность обращенной речи со стороны взрослых чревато нарушением слухового восприятия речи и т.п. Исходя из динамики возможностей синаптогенеза, недостаточность сенсорной информации особо критична первые месяцы жизни и значима до 2 лет. Запоздавшая диагностика двусторонней тугоухости и ее коррекции у детей старше 3 лет уже не позволит полноценно восстановить слухоречевое восприятие и основанное на нем и внутренней речи мышление.

Обучение является механизмом потенцирования синаптогенеза в необходимом направлении и если говорить о реабилитации, то обучение реабилитологом нарушенному навыку, опять же основываясь на максимальной активности синаптогенеза, должно осуществляться как можно ранее. Мы знаем, что при перинатальном поражении ЦНС абилитационные мероприятия в отношении двигательной сферы начинаются достаточно рано – уже до года. Что касается психической сферы, то, как правило, лечебные мероприятия стартуют после 3 лет. Соответственно, остро стоит необходимость смены такого подхода: при ППЦНС методы нейропсихологической коррекции и обучения, выполняемые психологами, необходимо организовывать в максимально ранние сроки – в таком случае выше шансы избежать тяжелых когнитивных нарушений [116, 117]. В связи с этим полностью оправданно внедрение в широкую практику педиатрии и детской неврологии понятия «окно абилитации», которое предполагает максимально высокую эффективность абилитации на первом году жизни ребенка [118].

Серьезным достижением нейробиологии является открытие участия стимуляции нейронов в формировании структуры мозга (помимо генетической программы развития). На сегодняшний день получены доказательства, что стимуляция активности нейронов влияет на большинство процессов нейроонтогенеза, включая нейропластичность: апоптоз, синаптогенез, аксональный рост, дендритное ветвление, нейрогенез и даже миелинизацию. Стимуляция нейронов в первые месяцы гестации происходит спонтанно, врожденно (генетически запрограммировано), но уже с III триместра беременности начинает зависеть от внешних факторов. В начале в качестве внешних факторов выступают простые сенсорные раздражители: звуки, вестибулярные и проприоцептивные – перемещение тела в пространстве, тактильные, ближе к концу беременности и зрительные. Далее эти воспринимаемые раздражители расширяются и усложняются, стано-

вятся комплексными по мере взросления и развития сенсорных анализаторов: от человеческого голоса к более и более усложняющейся речи, от различных тактильных ощущений и зрительных образов родных лиц к предметам, мимике и т.д. Заканчивается список усложняющихся факторов влияния внешней среды семейными факторами воспитания и воздействием социума. Необходимо отметить, что факторы внешней среды могут оказывать не только стимулирующие эффекты на нейроонтогенез, но и негативные – например, болевая афферентация при соматической патологии, эмоциональные стрессы. Также следует учитывать, что сенсорная активация должна соответствовать некоему стандарту разнообразия и гармонии – в противном случае будет активироваться синаптогенез преимущественно одной функциональной зоны в ущерб другим, что в дальнейшем приведет к дисгармоническому когнитивному и психическому профилю. Например, нецелесообразно регулярно демонстрировать ребенку до 2 лет мультфильмы – это формирует пассивное созерцание в качестве ведущего механизма познания окружающей действительности и когнитивного развития.

Таким образом, исходя из того, что зависимые от стимуляции процессы нейроонтогенеза активны непосредственно перед родами и в основном постнатально, факторы внешней среды во всем своем многообразии оказывают существенное влияние на структурное формирование мозга. Отсюда следует вывод, что в оценке прогноза неврологических заболеваний детства, в том числе ППЦНС, помимо исходной тяжести повреждения, следует учитывать: 1) полноценность естественного поля сенсорных раздражителей и их восприятия в ходе развития ребенка (например, выключение слухового канала, ограниченное обоняние и т.д); 2) соматическое здоровье и питание; 3) семейно-социальные факторы, в частности полноценность и адекватность педагогических тактик в отношении больного ребенка. Все перечисленные факторы должны быть как можно ранее оценены, и в случае выявления проблемных зон должны быть определены пути их преодоления или компенсации. Особо следует выделить недооцениваемый многими вопрос эмоций. Исследования показали, что эмоциональный стресс оказывает прямое отрицательное влияние на синаптогенез, нейрогенез и еще внутриутробно способен вызвать негативные эпигенетические регуляции нейроонтогенеза. Поэтому такие, казалось бы, далекие от анатомии понятия, как материнская любовь или конфликты родителей, также влияют на формирование структуры мозга. Причем мозг ребенка чувствителен к эмоциям родителей гораздо больше, чем это можно себе представить: исследование с применением функциональной МРТ показало, что мозг спящих младенцев в возрасте от 6 до 12 мес реагирует на негативный тон голосов родителей [119]. Особенно важны положительные эмоции родительской любви в первые месяцы и первые два года жизни. В этом отношении особо критична группа детей с ПП ЦНС, от которых отказались родители: они, как впрочем, и любые другие новорожденные, оставшиеся без родителей,

должны как можно быстрее попадать в приемные семьи. Семьи с серьезными внутренними конфликтами должны достаточно быстро после рождения определять безопасную для нервной системы ребенка конфигурацию семьи и семейных укладов. При этом следует руководствоваться следующей иерархией исключения факторов-стрессоров по степени их урона на развивающийся мозг: уровень 1 – агрессия, непосредственно направленная на ребенка; уровень 2 – ребенок – свидетель конфликтов и/или агрессии в отношении одного из родных; уровень 3 – ребенок – не свидетель конфликтов, но лицо, больше времени проводящее с ребенком, испытывает хроническое стрессовое расстройство. В данном вопросе есть и другие практические нюансы (такие, как общение родителей с ребенком, раннее устройство в ДДУ, стиль общения няни, выход мамы на работу и пр.), заслуживающие внимания в отдельной публикации. Способность адаптивных перестроек структуры мозга под воздействием эмоций и семейно-социальных факторов иллюстрирует то, что психологические и социальные факторы не оторваны от нейробиологии и медицинской науки, а являются ее составляющей частью. Соответственно специалисты, привлекаемые к психологическим методам реабилитации и их социальному сопровождению, должны проходить обучение нейробиологическим и медицинским дисциплинам. К сожалению, пока в медицинской и психологической среде достаточно часто встречается шаблонное представление о психологии как о чем-то оторванном от структурно-физиологических субстратов мозга, что накладывает отпечаток на практические подходы специалистов.

Открытие роли внешнефакторной стимуляции нейронной активности нейроонтогенеза и нейропластичности научно обосновывает необходимость медицинских реабилитационных усилий физического (массаж, ЛФК, авторские методики) и психологического направлений. Однако, как показали исследования, важна не стимуляция как факт, а только определенная ее модальность и направленность – в противном случае можно получить негативные эффекты. Поэтому применяемая в различных учреждениях в отношении различных категорий пациентов методология должна проходить качественную экспертизу теми клиническими специалистами, которые обладают современными нейробиологическими знаниями. К сожалению, часто во многих случаях в лечебно-профилактических центрах нет подобной методологической проработки реабилитации, что снижает ее эффективность.

Если говорить более конкретно, нейропсихологическая методология в первые 2 года жизни может быть направлена на восстановление несформированного навыка с учетом возможности активации синаптогенеза (параллельно с торможением инволюцией синапсов) в указанные сроки. Однако в случае отсутствия эффективности необходимо активировать также сохраненные звенья когнитивной деятельности для компенсации недостаточности функции. С каждым последующим годом возможности качественного из-

менения структуры нейрональных связей, основанных на синаптогенезе и в меньшей степени нейрогенезе, снижаются. К 5–6 годам заканчивается фаза интенсивного созревания отделов мозга, компетентных за высшие психические функции, после чего структурно-физиологические резервы адаптивных перестроек снижаются. К сожалению, как уже говорилось, в случае умеренно-легких ПП ЦНС часто в этом возрасте лечение умеренных когнитивных нарушений только начинается [120]. При ориентации на сроки следует учитывать гендерные особенности, согласно которым у мальчиков корковые центры когнитивной деятельности достигают зрелости позже, чем у девочек.

Отдельное внимание следует уделить вопросам полноценности питания ребенка. Созревание мозга, особенно процессы разрастания нейронов, аксонального роста, глиогенеза, дендритного ветвления и миелинизации, являются высокоэнергетическими. В условиях, когда 95% веса мозга человека интенсивно набирается уже к 6-летнему возрасту, критически важна полноценность питания в перинатальном, раннем и дошкольном возрасте. Причем речь идет не только об общей калорийности и сбалансированности белков, жиров и углеводов, но и о высокой потребности в витаминах, минералах, витаминоподобных и других пищевых веществах нейротропного действия: витаминов группы В, магния, цинка, железа, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, лецитина, убихинона, карнитина, таурина и пр. В этом вопросе следует уделять внимание трем факторам: 1) природной сбалансированности и полноценности пищи и воды, 2) состоянию пищеварительного тракта и ферментных систем, 3) состоянию питания у детей с нарушением глотания и /или жевания при параличах вследствие ПП ЦНС.

До недавнего времени неизвестным и до сих пор мало изученным видом нейропластичности является постнатальный нейрогенез. Нейрогенез в зоне гиппокампа продолжается всю жизнь человека, хоть и снижается от рождения до старости в 4 раза. Он обеспечивает переучивание и теперь становится понятно, почему, чем меньше возраст, тем легче достигается переучивание сформированных навыков, или почему дети до 2–3 лет склонны быстро забывать стрессовые ситуации. Постнатальный нейрогенез может участвовать в восстановлении ткани после повреждения, и это открывает новое поле для лечебно-реабилитационных разработок, в том числе на медикаментозном направлении.

Исследования на обогащенной среде показывают, что наиболее сильным фактором стимуляции нейрогенеза и отчасти синаптогенеза является усиление физической активности. Эти данные указывают, что резерв повышения эффективности восстановления когнитивных функций лежит в активации физической активности: лечебную физкультуру, спорт и повседневную высокую двигательную активность необходимо рекомендовать всем детям с когнитивными нарушениями, начиная с раннего возраста. В этом отношении следует подчеркнуть значение комплексности реабилитации. Особенно

важно, что в процессе восстановления двигательных нарушений по-новому оценивается роль физической активности как таковой – ее необходимо увеличивать, в случае же отсутствия возможности совершения активных движений необходимо заменять их пассивными движениями. К сожалению, в отечественном здравоохранении все еще встречаются ретро-подходы: часто физическая реабилитация у детей до 2–3 лет ограничивается массажем, между тем в эти сроки, когда особо активен синаптогенез и необходима активная кинези- и механотерапия. Эти виды лечения не только стимулируют синаптогенез, но и непосредственно закрепляют правильные двигательные стереотипы за счет переучивания, основанного на нейрогенезе.

Если абилитацию проводить комплексно и с разнообразием методов воздействия на двигательную сферу, то, как показал анализ лечения 886 детей с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС в дневном стационаре НЦЗД за 2014 г., улучшение психомоторных навыков достигалось у 90,1% детей. Комплексный характер обеспечивался комбинацией медикаментозного лечения, методов физической абилитации, физиотерапевтического и психологического воздействия, перечисленных в табл. 4.

**Таблица 4.** Перечень немедицинских методов абилитации, применявшихся в комплексном лечении детей с последствиями ППЦНС

- массаж;
- гимнастика;
- кинезитерапия;
- лечение «положением» (укладки, тьюторы, «воротнички» и др.);
- терапия по Войту (физиотерапевтический метод лечения пациентов с патологиями моторных функций – рефлексорная локомоция);
- гидротерапия (методы подбираются индивидуально);
- сухая иммерсия (эффект невесомости);
- лечебно-реабилитационная кровать «Сатурн» (эффект невесомости + вибромассаж);
- физиотерапевтические методы (переменное магнитное поле, синусоидальные модулированные токи, электрофорез, парафинотерапия, лазеротерапия, свет – и цветотерапия и др.);
- музыкотерапия;
- психолого-педагогическая коррекция и психозестетотерапия (коррекционная (кондуктивная) педагогика, психотерапевтическая коррекция в диаде «мать–дítěя», музыкотерапия, тактильно-кинестическая стимуляция и др.).

Последние достижения нейробиологии открывают новое направление в педиатрии: пренатальное развитие мозга. Исследования показывают системные реакции плода на различные сенсорные раздражители, и, что самое главное, эта сенсорная активация влияет на формирование мозговой структуры и соответственно последующих постнатальных функций. Это ставит вопрос о возможности искусственной регуляции медициной сенсорной активации плода путем воздействия через мать для модуляции процессов нейроонтогенеза при антенатальном выявлении мозговой патологии, например, агенезии мозолистого тела или хронической гипоксии. Безусловно, такие вмешательства требуют тщательных научных и этико-правовых обоснований и на данный момент далеки от внедрения, но нет сомнения,

что в будущем они будут реализованы. Кроме того, некоторые ученые считают целесообразным общеукрепляющее и общеразвивающее воздействие на внутриутробного ребенка путем комплексной сенсорной активации прямым и опосредованным путем через мать (музыка, пение, физические упражнения, положительные эмоции) [121]. В принципе, это выглядит обоснованным: позитивные эмоции в разумных пределах могут играть только положительную роль в формировании нервной системы будущего ребенка. Но применение таких методик в системе медицинской помощи также требует больше научных доказательств. Возможно, такие или другие специальные методики перспективно рассматривать с точки зрения профилактики (недопущения) эпигенетического формирования мозгового фенотипа, чувствительного к гипоксии, которое также зависит от внешних, в том числе стрессовых факторов – однако о таких исследованиях пока ничего не известно. В любом случае пренатальное развитие мозга, как раздел педиатрии, не в краткосрочном, так в долгосрочном плане, имеет большие перспективы развития.

На основании изучения механизмов нейроонтогенеза ученые выделяют генные и молекулярные регуляторы процессов нейроонтогенеза для дальнейшего создания лечебных технологий. В частности создаются модели, на которых разрабатывается способность регулировать корковый нейрогенез. Активно используются биополимерные подложки или трансплантаты для более эффективного воздействия непосредственно в зоне мозгового повреждения: так показана способность приживания и роста более 5% нейронов стволовых клеток, введенных в мозг извне, а также ускорение аксонального роста при повреждении аксонов до 0,7 мм/сутки. Пока эти работы проводятся на животных моделях, но в будущем они будут интегрированы в лечебную практику, в первую очередь, при повреждениях у взрослых и далее у детей. Хотя, исходя из специфики развития мозга, эти технологии видятся более эффективными именно при ранних повреждениях мозга у детей.

Также в экспериментах на патологических моделях активно изучаются эффекты молекулярных и белковых (факторы роста и пр.) стимуляторов синаптогенеза и постнатального нейрогенеза, которые получили название прогениторов. Очевидно, что разработка медикаментозных средств будет вестись в этом направлении. Медикаментозные препараты будущего должны обладать более точными и направленными патогенетическими эффектами применительно к синаптогенезу и постнатальному нейрогенезу по сравнению с препаратами сегодняшнего дня. На настоящий момент средством к биостимуляторам синаптогенеза можно объяснить положительные эффекты применяющихся в нашей стране при ПП ЦНС отечественных и зарубежных препаратов из вытяжек головного мозга крупного рогатого скота. Видимо, с этим связана и их большая эффективность в первые годы жизни ребенка. В этом отношении скрытый эффект увеличения эффективности данных средств лежит в их совмещении с мероприятиями усиления сенсор-



ной активации (т.е. с психолого-педагогическими, ЛФК- и родительскими специальными занятиями и упражнениями) и физической активностью. Как видно, опять идет речь о комплексности, в данном случае о сочетании медикаментозного и других видов лечения. Активное сенсорное напряжение, с одной стороны, формирует потребность в синаптогенезе, с другой стороны, усиленный препаратом синаптогенез будет реализоваться в установление новых функционирующих нейрональных связей, необходимых для перестройки и закрепления активируемых занятиями/упражнениями механизмов познавательной и двигательной деятельности. Фактически комплекс мероприятий сенсорно-двигательной активации выступает как фактор запроса на медикаментозно стимулированный синаптогенез и как фактор приложения его результатов.

В целом использование при лечении и реабилитации детей с последствиями ПП ЦНС подходов, основанных на современных достижениях нейробиологии, открывает большой резерв предотвращения серьезных инвалидизирующих исходов при тяжелых поражениях и предотвращения трудностей школьного обучения, минимальной неврологической симптоматики при умеренно-легких поражениях головного мозга. Особое внимание должно уделяться как можно более раннему началу лечебно-абилитационных мероприятий, включая методы нейропсихологической поддержки, их комплексности, обязательной сенсорной активации в возрасте до 2 лет, разнообразию применяемых методов физической абилитации и методологической проработке мероприятий на соответствие законам нейропластичности и нейроонтогенеза. Со стороны руководителей и научных работников требуется регулярный мониторинг нейробиологических поисков, актуализация их результатов в аспекте клинических перспектив и организация исследований с процедурами внедрения в повседневную практику. Существует также потребность в системе обновления базы нейробиологических знаний у неврологов, педиатров, реабилитологов, и в специальной подготовке смежных специалистов немедицинского профиля.

## **Заключение**

Современный уровень развития общества, опирающийся на научно-технический прогресс, социо-экономические перестройки и новые идеологические смыслы, формирует запросы к отечественной медицине и перинатальной неврологии в частности, на непрерывное повышение эффективности оказания помощи детскому населению. Для достижения этой задачи следует выделить два ведущих тренда в области мировых нейронаук. Первый заключается в лавинообразном нарастании информации о новых фундаментальных и прикладных открытиях, достижениях, базирующихся на генетических, молекулярных, нейроинформационных и нейровизуализаци-

онных технологиях. Здесь ключевым видится именно большой объем новой информации. Причем благодаря топовой актуальности нейронаук и прорывам в научно-техническом инструментарии, объем этой новой информации увеличивается в геометрической прогрессии. Второй тренд заключается в синтезе отдельных научных дисциплин с формированием стратегий исследований и практических направлений с точки зрения нейробиологических позиций. Это, с одной стороны, создает особое научное поле опять же с новым объемом перспективных исследований, с другой стороны, требует перестройки со стороны ведущих специалистов тех структур, которые должны быть готовы к освоению современных нейробиологических достижений – организаторов здравоохранения и ученых в области прикладных клинических разработок. Надеемся, нам удалось отразить эти два главных тренда в данном литературном труде. Из анализа этих особенностей вытекает два практических вывода для системного повышения эффективности и внедрения новых достижений в детскую перинатальную неврологию: 1) выделение сил и средств на непрерывный мониторинг достижений нейронаук в вверенной области медицины – для полноценной ориентации в будущем перинатальной неврологии только участия в международных конференциях недостаточно; 2) обучение специалистов (неврологов, медицинских психологов, логопедов, врачей ЛФК) с нейробиологических позиций путем специальных программ с качественным синтезом нейронаук. Очевидно, что с учетом объема и специфики материала развитие и внедрение нейрореабилитационных технологий может быть эффективным, когда контроль организации помощи осуществляют нейробиологически обученные врачебные специалисты, максимально приближенные к предмету нервной системы: неврологи и психиатры. И как бы жестко не звучало, с этого ракурса видно, что роль реабилитационных учреждений, где процесс восстановления контролируют педиатры-реабилитологи или социальные работники, сужается до исполнителя прописанных процедур.

Исходя из изложенных современных нейробиологических представлений, можно выделить следующие перспективные направления развития российской перинатальной неврологии и науки. 1. Генетические исследования преждевременных родов в российских популяциях. 2. Исследования и разработки в области воздействия на сенсорные системы внутриутробного ребенка (пренатальная неврология). 3. Исследование влияния маточного и кишечного микробиома на перинатальную неврологическую патологию и развитие ребенка. 4. Внедрение новых подходов к профилактике перинатальной неврологической патологии. 5. Исследование и внедрение новых медикаментозных методов профилактики и лечения перинатальных поражений ЦНС в острый период. 6. Развитие новых диагностических технологий оценки лечебно-восстановительного потенциала детей с ПП ЦНС. 7. Внедрение новых комплексных подходов к лечению и восстановлению детей с ПП ЦНС.

От темпов и объемов развития этих направлений в их нейробиологических аспектах будет зависеть конкурентный уровень отечественной перинатальной неврологии завтрашнего дня и ее вклад в благополучие детского населения и российского общества.

## Литература

1. Bridgette D. Semple, Klas Blomgren, Kayleen Gimlin, Donna M. Ferriero, Linda J. Noble-Haeussleina. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog. Neurobiol.* 2013 Jul–Aug. V. 0. P. 1–16.
2. Sanes D.H., Reh T., Harris W.A. (eds). *Development of the Nervous System* 3rd edition, Academic Press, 2012. ISBN 978-0-12-374539-2.
3. Rakic P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009 Oct. V. 10 (10). P. 724–735.
4. Rakic P. Less is more: progenitor death and cortical size. *Nature Neurosci.* 2005. V. 8. P. 981–982.
5. Rakic P. The radial edifice of cortical architecture: From neuronal silhouettes to genetic engineering. Special Issue on: Centenary of Neuroscience Discovery: Reflecting on the Nobel Prize to Golgi and Cajal in 1906. *Brain Res. Rev.* 2007. V. 55. P. 204–219.
6. Rakic P. Pre and post-developmental neurogenesis in primates. *Clinical Neurosci Res.* 2002. V. 2. P. 29–39.
7. Platt M.P., Adler W.T., Mehlhorn A.J., Johnson G.C., Wright K.A., Choi R.T., Tsang W.H., Poon M.W., Yeung S.Y., Waye M.M., Galaburda A.M., Rosen G.D. Embryonic disruption of the candidate dyslexia susceptibility gene homolog Kiaa0319-like results in neuronal migration disorders. *Neuroscience.* 2013 Sep 17. V. 248. P. 585–593.
8. Dubois J., Benders M., Borradori-Tolsa C., Cachia A., Lazeyras F., Ha-Vinh Leuchter R., Sizonenko S.V., Warfield S.K., Mangin J.F., Hüppi P.S. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain.* 2008 Aug. V. 131 (Pt 8). P. 2028–2041.
9. Howard B.M. et al. Radial glia cells in the developing human brain. *Neuroscientist.* 2008. V. 14. P. 459–473.
10. Kuida K. et al. Reduced apoptosis and cytochrome c-mediated caspase activation in mice lacking Caspase-9. *Cell.* 1998. V. 94. P. 325–333.
11. Chenn A., Walsh C.A. Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors. *Science.* 2002. V. 297. P. 365–369.
12. Cholfin J.A., Rubenstein J.L. Frontal cortex subdivision patterning is coordinately regulated by Fgf8, Fgf17, and Emx2. *J Comp Neurol.* 2008. V. 509. P. 144–155.
13. Borello U., Cobos I., Long J.E., Murre C., Rubenstein J.L.R. FGF15 promotes neurogenesis and opposes FGF8 function during neocortical development. *Neural Development.* 2008. V. 3. P. 17.
14. Rubenstein J.L.R., Rakic P. Genetic control of cortical development. *Cereb Cortex.* 1999. V. 9. P. 521–552.
15. Suzuki I.K.I., Hirata T. Neocortical neurogenesis is not really «neo»: a new evolutionary model derived from a comparative study of chick pallial development. *Dev. Growth. Differ.* 2013 Jan. V. 55 (1). P. 173–187.
16. O'Leary D.D., Nakagawa Y. *Curr Opin Neurobiol.* 2002 Feb. V. 12 (1). P. 14–25.

17. Batista-Brito R.I., Machold R., Klein C., Fishell G. Gene expression in cortical interneuron precursors is prescient of their mature function. *Cereb. Cortex*. 2008 Oct. V. 18 (10). P. 2306–2317.
18. Carlos Portera-Cailliau, Robby M. Weimer, Vincenzo De Paola, Pico Caroni, Karel Svoboda. *PLoS Biol.* Diverse Modes of Axon Elaboration in the Developing Neocortex 2005 Aug. V. 3 (8). P. e272.
19. Uesaka N., Hirai S., Maruyama T., Ruthazer E.S., Yamamoto N. Activity dependence of cortical axon branch formation: A morphological and electrophysiological study using organotypic slice cultures. *J. Neurosci.* 2005. V. 25. P. 1–9.
20. Molnar Z., Blakemore C. Development of signals influencing the growth and termination of thalamocortical axons in organotypic culture. *Exp. Neurol.* 1999. V. 156. P. 363–393.
21. Phan K.D., Hazen V.M., Frendo M., Jia Z., Butler S.J. The bone morphogenetic protein roof plate chemorepellent regulates the rate of commissural axonal growth. *J. Neurosci.* 2010 Nov 17. V. 30 (46). P. 15430–15440.
22. Crapo P.M., Gao J., Wang Y.J. Seamless tubular poly (glycerol sebacate) scaffolds: high-yield fabrication and potential applications. *Biomed. Mater. Res. A*. 2008 Aug. V. 86 (2). P. 354–363.
23. Salzberg Y., Díaz-Balzac C.A., Ramirez-Suarez N.J., Attreed M., Tecle E., Desbois M., Kaprielian Z., Bülow H.E. Skin-derived cues control arborization of sensory dendrites in *Caenorhabditis elegans*. *Cell*. 2013 Oct 10. V. 155 (2). P. 308–320.
24. Valnegri P., Puram S.V., Bonni A. Regulation of dendrite morphogenesis by extrinsic cues. *Trends Neurosci.* 2015 Jul. V. 38 (7). P. 439–447.
25. Roessmann U., Gambetti P. Astrocytes in the developing human brain. An immuno-histochemical study. *Acta Neuropathol.* 1986. V. 70 (3-4). P. 308–313.
26. Molofsky A.V.I., Deneen B. Astrocyte development: A Guide for the Perplexed. *Glia*. 2015 Aug. V. 63 (8). P. 1320–1329.
27. Rezaie P., Ulfing N., Male D. Distribution and Morphology of GFAP-Positive Astrocytes in the Human Fetal Brain at Second Trimester. *Neuroembryology*. 2003. V. 2. P. 50–63.
28. Bautch V.L., James J.M. Neurovascular development: The beginning of a beautiful friendship. *Cell. Adh. Migr.* 2009 Apr–Jun. V. 3 (2). P. 199–204.
29. Barker A.J., Ullian E.M. Astrocytes and synaptic plasticity. *Neuroscientist*. 2010 Feb. V. 16 (1). P. 40–50.
30. Molofsky A.V., Krencik R., Ullian E.M., Tsai H.H., Deneen B., Richardson W.D., Barres B.A., Rowitch D.H. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective. *Genes Dev.* 2012 May 1. V. 26 (9). P. 891–907.
31. Wake H., Lee P.R., Fields R.D. Science. Control of local protein synthesis and initial events in myelination by action potentials. 2011 Sep 16. V. 333 (6049). P. 1647–1651.
32. Tomlinson L., Leiton C.V., Colognato H. Behavioral experiences as drivers of oligo-dendrocyte lineage dynamics and myelin plasticity. *Neuropharmacology*. 2015 Sep 28. S0028–3908 (15)30108-8.
33. Rice D., Barone S., Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect.* 2000 Jun. V. 108. Suppl 3. P. 511–533.
34. Lenroot R.K., Giedd J.N. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006. V. 30 (6). P. 718–729.

35. Giedd J.N., Blumenthal J., Jeffries N.O., Castellanos F.X., Liu H., Zijdenbos A., Paus T., Evans A.C., Rapoport J.L. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat. Neurosci.* 1999 Oct. V. 2 (10). P. 861–863.
36. Bansal R., Gerber A.J., Peterson B.S. Brain morphometry using anatomical magnetic resonance imaging. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2008 Jun. V. 47 (6). P. 619–621.
37. Баранов А.А., Ключкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Никитин С.С., Артеменко А.Р., Мамедъяров А.М. Роль пластичности головного мозга в функциональной адаптации организма при детском церебральном параличе с поражением рук. *Педиатрическая фармакология.* 2012. Т. 9. № 6. С. 24–32.
38. Huttenlocher P.R. Synaptic density in human frontal cortex – developmental changes and effects of aging. *Brain Research.* 1979. V. 163. P. 195–205.
39. Herschkowitz N., Kagan J., Zilles K. Neurobiological bases of behavioral development in the first year. *Neuroped.* 1997. V. 28. P. 296–306.
40. Sharma V., Nag T.C., Wadhwa S., Roy T.S. Temporal distribution of mRNA expression levels of various genes in the developing human inferior colliculus. *Neurosci. Lett.* 2009. V. 461. P. 229–234.
41. Nag T.C., Wadhwa S. Differential expression of syntaxin-1 and synaptophysin in the developing and adult human retina. *J. Biosci.* 2001. V. 26. P. 179–191.
42. Lidow M.S., Goldman-Rakic P.S., Rakic P. Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Science.* 1991. V. 88. P. 10218–10221.
43. Lenroot R.K., Giedd J.N. Brain development in children and adolescence: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2006. V. 30. P. 718–729.
44. Pantev C., Engelien A., Candia V. et al. Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Ann N Y Acad Sci.* 2001. V. 930. P. 300–314.
45. Emptage N.J., Reid C.A., Fine A. Calcium stores in hippocampal synaptic boutons mediate short-term plasticity, store-operated Ca<sup>2+</sup> entry, and spontaneous transmitter release. *Neuron.* 2001. V. 29. P. 197–208.
46. Wu T., Kansaku K., Hallett M. How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study. *J. Neurophysiol.* 2004. V. 91 (4). P. 1690–1698.
47. Katz L.C., Shatz C.J. Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 1996. V. 274. P. 1133–1138.
48. Alladi P.A., Wadhwa S., Singh N. Effect of prenatal auditory enrichment on developmental expression of synaptophysin and syntaxin 1 in chick brainstem auditory nuclei. *Neuroscience.* 2002. V. 114. P. 577–590.
49. Alladi P.A., Roy T., Singh N., Wadhwa S. Developmentally regulated expression of c-Fos and c-Jun in the brainstem auditory nuclei of Gallus domesticus is modified by prenatal auditory enrichment. *J. Neurobiol* 2005. V. 62. P. 92–105.
50. Alladi P.A., Roy T., Singh N., Wadhwa S. Prenatal auditory enrichment with species-specific calls and sitar music modulates expression of Bcl-2 and Bax to alter programmed cell death in developing chick.
51. Liepert J., Tegenthoff M., Malin J.P. Changes of cortical motor area size during immobilization. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1995. V. 97. P. 382–386.
52. Cohen L.G., Bandinelli S., Findley T.W. et al. Motor reorganization after upper limb amputation in man. *Brain.* 1991a. V. 114. P. 615–627.
53. Röder B., Stock O., Bien S. et al. Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur. J. Neurosci.* 2002. V. 16 (5). P. 930–936.

54. Weeks R., Horwitz B., Aziz-Sultan A. et al. A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J. Neurosci.* 2000. V. 1, 20 (7). P. 2664–2672.
55. Bavelier D., Brozinsky C., Tomann A. et al. Impact of early deafness and early exposure to sign language on the cerebral organization for motion processing. *J. Neurosci.* 2001. V. 15, 21 (22). P. 8931–8942.
56. Habela C.W., Song H., Ming G.L. *Mol Cell Neurosci.* 2015 Dec 2. pii: S1044-7431 (15)30042-7.
57. Chaudhury S., Jain S., Wadhwa S. Expression of synaptic proteins in the hippocampus and spatial learning in chicks following prenatal auditory stimulation. *Dev. Neurosci.* 2010. V. 32. P. 114–124.
58. Sanyal T., Kumar V., Nag T.C., Jain S., Sreenivas V., Wadhwa S. Prenatal loud music and noise: differential impact on physiological arousal, hippocampal synaptogenesis and spatial behavior in one day-old chicks. *PLoS ONE.* 2013. V. 8. P. e67347.
59. Kumar V., Nag T.C., Sharma U., Jagannathan N.R., Wadhwa S. Differential effects of prenatal chronic high-decibel noise and music exposure on the excitatory and inhibitory synaptic components of the auditory cortex analog in developing chicks (*Gallus domesticus*). *Neuroscience.* 2014. V. 269. P. 302–317.
60. Tretter V., Mukherjee J., Maric H.-M., Schindelin H., Sieghart W., Moss S.J. Gephyrin, the enigmatic organizer at GABAergic synapses. *Front Cell. Neurosci.* 2012. V. 6. P. 23.
61. Chen Y., Ozturk N.C., Zhou F.C. DNA methylation program in developing hippocampus and its alteration by alcohol. *PLoS ONE.* 2013. V. 8. P. e60503.
62. Liu Y., Balaraman Y., Wang G., Nephew K.P., Zhou F.C. Alcohol exposure alters DNA methylation profiles in mouse embryos at early neurulation. *Epigenetics.* 2009. V. 4. P. 500–511.
63. Zhou F.C., Balaraman Y., Teng M., Liu Y., Singh R.P., Nephew K.P. Alcohol alters DNA methylation patterns and inhibits neural stem cell differentiation. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011. V. 35. P. 735–746.
64. Chaudhury S., Sharma V., Kumar V., Nag T.C., Wadhwa S. Activity-dependent synaptic plasticity modulates the critical phase of brain development. *Brain. Dev.* 2015. Oct 26. pii: S0387–7604 (15).
65. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat. Rev. Genet.* 2008. V. 9. P. 341–355.
66. Wang K., Zhang H., Ma D., Bucan M., Glessner J.T., Abrahams B.S., et al. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature.* 2009. V. 459. P. 528–533.
67. Habela C.W., Song H., Ming G.L. Modeling synaptogenesis in Schizophrenia and Autism using human iPSC derived neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 2015 Dec 2. pii: S1044-7431 (15)30042-7
68. Brouwer J.R., Willemsen R., Oostra B.A. The FMR1 gene and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2009. V. 150B. P. 782–798.
69. Bassell G.J., Warren S.T. Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. *Neuron.* 2008. V. 60. P. 201–214.
70. Smith L.N., Jedynak J.P., Fontenot M.R., Hale C.F., Dietz K.C., Taniguchi M., et al. Fragile X mental retardation protein regulates synaptic and behavioral plasticity to repeated cocaine administration. *Neuron.* 2014. V. 82. P. 645–658.
71. Boggio E.M., Lonetti G., Pizzorusso T., Giustetto M. Synaptic determinants of Rett syndrome. *Front Synaptic Neurosci.* 2010. V. 2. P. 28.

72. Dani V.S., Chang Q., Maffei A., Turrigiano G.G., Jaenisch R., Nelson S.B. Reduced cortical activity due to a shift in the balance between excitation and inhibition in a mouse model of Rett syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. P. 12560–12565.
73. Sekar A., Biala A.R., de Rivera H., Davis A., Hammond T.R., Kamitaki N., Tooley K., Presumey J., Baum M., Van Doren V., Genovese G., Rose S.A., Handsaker R.E. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly M.J., Carroll M.C., Stevens B., McCarroll S.A. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. Jan 27, 2016. DOI: 10.1038/nature16549.
74. Каркашадзе Г.А., Скороходова И.Е., Каркашадзе М.З., Фишук Е.В., Намазова Л.С., Кожевникова О.В. Клинико-морфологический диагноз при неустойчивости в школе. Случай из практики. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009. Т. 1. № 3. С. 58–63.
75. Carr L.J., Harrison L.M., Evans A.L. et al. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain*. 1993. V. 116 (Pt 5). P. 1223–1247.
76. Staudt M. (Re-)organization of the developing human brain following periventricular white matter lesions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007. V. 31 (8). P. 1150–1156.
77. Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J. Anat.* 2010. V. 217 (4). P. 469–474.
78. Vandermeeren Y., Sébire G., Grandin C.B. et al. Functional reorganization of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study. *Neuroimage*. 2003. V. 20 (1). P. 289–301.
79. Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S. et al. Mechanisms of central motor reorganization in pediatric hemiplegic patients. *Neuropediatrics*. 1997. V. 28. P. 168–174.
80. Maegaki Y., Maeoka Y., Takeshita K. Plasticity of central motor pathways in hemiplegic children with large hemispheric lesions. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1995. V. 97. P. 192.
81. Benecke R., Meyer B.U., Freund H.-J. Reorganization of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp. Brain Res.* 1991. V. 83. P. 419–426.
82. Altman J., Das G. Postnatal Neurogenesis in the Guinea-pig. *Nature*. 10 June 1967. V. 214. P. 1098–1101.
83. Kaplan M.S., Hinds J.W. Neurogenesis in the Adult Rat: Electron Microscopic Analysis of Light Radioautographs. *Science*. 1976. P. 1092–1094, 1977.
84. Nottebohm F., Arnold A. Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain. *Science* 8 October 1976. V. 194. № 4261. P. 211–213.
85. Goldman S.A., Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1983 Apr. V. 80 (8). P. 2390–2394.
86. Eriksson P.S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T., Alborn A.M., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 1998 Nov. V. 4 (11). P. 1313–1317.
87. Gage F.H. Stem cells of the central nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1998 Oct. V. 8 (5). P. 671–676. Review.
88. Arvidsson A., Collin T., Kirik D., et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat. Med.* 2002. V. 8. P. 963–970.
89. Sanai N., Nguyen T., Ihrie R.A., Mirzadeh Z., Tsai H.H., et al. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*. 2011. V. 478. P. 382–386.

90. *Cameron H.A., McKay R.D.* Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.* 2001. V. 435. P. 406–417.
91. *Rakic P., Nowakowski R.S.* The time of origin of neurons in the hippocampal region of the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 1981 Feb 10. V. 196 (1). P. 99–128.
92. *Croy I., Negoias S., Symmank A., Schellong J., Joraschky P., Hummel T.* Reduced olfactory bulb volume in adults with a history of childhood maltreatment. *Chem Senses.* 2013 Oct. V. 38 (8). P. 679–684.
93. *Shimazu K., Zhao M., Sakata K., et al.* NT-facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis. *Learn. Mem.* 2006. V. 13 (3). P. 307–315.
94. *Shors T.J., Miesegaes G., Beylin A., et al.* Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature.* 2001. V. 410. P. 372–376.
95. *Hernández-Rabaza V., Llorens-Martín M., Velázquez-Sánchez C., et al.* Inhibition of adult hippocampal neurogenesis disrupts contextual learning but spares spatial working memory, long-term conditional rule retention and spatial reversal. *Neuroscience.* 2009. V. 159 (1). P. 59–68.
96. *Stepan J., Hladky F., Uribe A., Holsboer F., Schmidt M.V., Eder M.* High-Speed imaging reveals opposing effects of chronic stress and antidepressants on neuronal activity propagation through the hippocampal trisynaptic circuit. *Front. Neural. Circuits.* 2015 Nov 6. V. 9. P. 70.
97. *Chen C.C., Huang C.C., Hsu K.S.* Chronic Social Stress Affects Synaptic Maturation of Newly Generated Neurons in the Adult Mouse Dentate Gyrus. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015 Sep 7. pii: pyv097.
98. *Loi M., Mossink J.C., Meerhoff G.F., Den Blaauwen J.L., Lucassen P.J., Joëls M.* Effects of early life stress on cognitive function and hippocampal structure in female rodents. *Neuroscience.* 2015 Aug 20. pii: S0306-4522 (15)00756-3.
99. *Monje M., Toda H., Palmer T.* Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science.* 2003. V. 302. P. 1760–1765.
100. *Andres-Mach M., Haratym-Maj A., Zagaja M., Rola R., Maj M., Chrościńska-Krawczyk M., Luszczki J.J.* Brain Res. ACEA (a highly selective cannabinoid CB1 receptor agonist) stimulates hippocampal neurogenesis in mice treated with antiepileptic drugs. 2015 Oct 22. V. 1624. P. 86–94.
101. *Komitova M., Zhao L., Gido G., et al.* Postischemic exercise attenuates whereas enriched environment has certain enhancing effects on lesion-induced subventricular zone activation in the adult rat. *Eur. J. Neurosci.* 2005. V. 21. P. 2397–2405.
102. *Zhu L., Zhao T., Li H.S., et al.* Neurogenesis in the adult rat brain after intermittent hypoxia. *Brain. Res.* 2005. V. 1055. P. 1–6.
103. *Cameron J.L.* Interrelationships between hormones, behavior, and affect during adolescence: complex relationships exist between reproductive hormones, stress-related hormones, and the activity of neural systems that regulate behavioral affect. Comments on part III. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004 Jun. V. 1021. P. 134–142.
104. *Gomes da Silva S., Arida R.M.* Physical activity and brain development. *Expert. Rev. Neurother.* 2015. V. 15 (9). P. 1041–1051.
105. *Гомазков О.А.* Нейрогенез как адаптивная функция мозга. ИКАР. 2013. 136 с.
106. *Barichello T., Fagundes G.D., Generoso J.S., Dagostin C.S., Simoes L.R., Vilela M.C., Comim C.M., Petronilho F., Quevedo J., Teixeira A.L.* Environmental enrichment restores cognitive deficits induced by experimental childhood meningitis. *Rev Bras Psiquiatr.* 2014 Oct–Dec. V. 36 (4). P. 322–329.
107. *Garthe A., Roeder I., Kempermann G.* Mice in an enriched environment learn more flexibly because of adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus.* 2015 Aug 27.



108. Griñan-Ferré C1., Pérez-Cáceres D2., Gutiérrez-Zetina S.M1., Camins A1., Palomera-Avalos V1., Ortuño-Sahagún D3., Rodrigo M.T2., Pallàs M4. Environmental Enrichment Improves Behavior, Cognition, and Brain Functional Markers in Young Senescence-Accelerated Prone Mice (SAMP8). *Mol. Neurobiol.* 2015 May 27.
109. Schaefers A.T. Environmental enrichment and working memory tasks decrease hippocampal cell proliferation after wheel running – A role for the prefrontal cortex in hippocampal plasticity? *Brain. Res.* 2015 Oct 22. V. 1624. P. 125–133.
110. Brenes J.C., Lackinger M., Höglinger G.U., Schratt G., Schwarting R.K., Wöhr M. Differential effects of social and physical environmental enrichment on brain plasticity, cognition, and ultrasonic communication in rats. *J. Comp. Neurol.* 2015 Jul 1.
111. Duzyj C.M., Paidas M.J., Jebailey L., Huang J.S., Barnea E.R. J. Neurodev Disord. PreImplantation factor (PIF\*) promotes embryotrophic and neuroprotective decidua genes: effect negated by epidermal growth factor. 2014. V. 6 (1). P. 36.
112. Mochizuki N., Moriyama Y., Takagi N., et al. Intravenous injection of neural progenitor cells improves cerebral ischemia-induced learning dysfunction. *Biol. Pharm. Bull.* 2011. V. 34 (2). P. 260–265.
113. Dadwal P., Mahmud N., Sinai L., Azimi A., Fatt M., Wondisford F.E., Miller F.D., Morshead C.M. Activating Endogenous Neural Precursor Cells Using Metformin Leads to Neural Repair and Functional Recovery in a Model of Childhood Brain Injury. *Stem. Cell. Reports.* 2015 Aug 11. V. 5 (2). P. 166–173.
114. Coras R., Siebzehnrbuhl F.A., Pauli E., et al. Low proliferation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans. *Brain.* 2010. V. 133 (11). P. 3359–3372.
115. Aaron L. Carlson, Neal K. Bennett, Nicola L. Francis, Apoorva Halikere, Stephen Clarke, Jennifer C. Moore, Ronald P. Hart, Kenneth Paradiso, Marius Wernig, Joachim Kohn, Zhiping P. Generation and transplantation of reprogrammed human neurons in the brain using 3D microtopographic scaffolds. Pang & Prabhas V. Moghe. *Nature Communications* 7, Article number: 10862 (2016).
116. Яцык Г.В., Зайниддинова Р.С. Реабилитация новорожденных детей с перинатальной патологией – профилактика нарушений здоровья в подростковом возрасте. *Российский педиатрический журнал.* 2011. № 5. С. 4–7.
117. Лазуренко С.Б. Начальный этап коррекционно-педагогической помощи детям младенческого и раннего возраста с отклонениями в развитии. *Российский педиатрический журнал.* 2008. № 4. С. 54–56.
118. Намазова-Баранова Л.С., Венгер А.Л., Лазуренко С.Б. Роль психолого-педагогического сопровождения в сохранении здоровья детей. В сборнике: От истоков к современности 130 лет организации психологического общества при Московском университете: сборник материалов юбилейной конференции в 5 томах. 2015. С. 236–238.
119. Alice M. Graham, Philip A. Fisher, and Jennifer H. Pfeifer. What Sleeping Babies Hear: An fMRI Study of Interparental Conflict and Infants' Emotion Processing. *Psychol. Sci.* 2013 May 1. V. 24 (5). P. 782–789.
120. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Маслова О.И., Мамедьяров А.М., Сергиенко Н.С., Осипова Л.А., Гозберашвили Т.Ю. Амбулаторная обращаемость за детской специализированной неврологической помощью: структура и основные закономерности. *Педиатрическая фармакология.* 2014. Т. 11. № 5. С. 82–92.
121. Лазарев М.Л. Система медицинского, психологического и педагогического сопровождения развития ребенка до и после рождения. Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 2. С. 120–124.

*Монография*

Баранов Александр Александрович,  
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна,  
Каркашадзе Георгий Арчилович

## **Новые нейробиологические подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС**

Формат 70 x 100/16  
Гарнитура Таймс  
Усл. печ. л. 8,6. Уч.-изд. л. 7,6  
Тираж 200 экз.

Издатель – Российская академия наук

Оригинал-макет подготовлен ООО МАИК “Наука/Интерпериодика”

Издано в авторской редакции

Отпечатано в типографии ООО «Буки Веди»  
115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11  
Тел.: (495) 926-63-96, [www.bukivedi.com](http://www.bukivedi.com), [info@bukivedi.com](mailto:info@bukivedi.com)

Издается в соответствии с распоряжением  
президиума Российской академии наук  
от 24 октября 2017 г. № 10106-765 по представлению  
Отделения медицинских наук РАН  
и распространяется бесплатно